

Diagnostik und Therapie der Hymenopterengiftallergie

Eine Untersuchung unter besonderer
Berücksichtigung des Einflusses
von Parametern der atopischen Diathese

Bert Grießhammer

1987

Disbui. München

1987



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Otto Braun-Falco

**Diagnostik und Therapie der
Hymenopterengiftallergie**

Eine Untersuchung unter besonderer
Berücksichtigung des Einflusses
von Parametern der atopischen Diathese

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bert Grieshammer

aus
Rehau
Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco
Prof. Dr. med. W. Forth

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med B. Przybilla

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung: 26. November 1987

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Material und Methoden	7
I. Datenmaterial	7
II. Diagnose	7
1. Hymenopterengiftallergie	7
a) Anamnese	7
b) Hauttest	8
c) RAST	10
d) Bewertung	10
2. Atopie	12
a) Anamnese	12
b) Pricktest	12
c) Gesamt-IgE-Konzentration	13
III. Therapieverfahren	13
IV. Therapiekontrolle	14
1. Stichprovokation	14
2. Akzidentelle Stiche	14
V. Statistische Methodik	16
Ergebnisse	17
I. Diagnose	17
1. Anamnese	17
a) Identifikation des Insekts	17
b) Schweregrade	19
c) Alter und Schweregrad	21
d) Expositionsrisiko	22
e) Atopie	23
f) RAST-negative Patienten	28
2. Hauttest	31
3. RAST	33
4. Korrelationen zwischen Anamnese, Hauttest und RAST	35
II. Hyposensibilisierung	38

1. Klinischer Verlauf beim Gesamtkollektiv ..	38
2. Verlauf bei Patienten mit positivem Hauttest auf inhalative Allergene	47
3. Verlauf bei RAST-negativen Patienten	48
4. Zusammenhang von Ergebnissen der Erstuntersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung	50
a) Anamnese	50
b) Hauttest	52
c) RAST	53
III. Therapiekontrolle	54
1. Stichprovokation	54
a) Klinischer Verlauf	54
aa) Verlauf beim Gesamtkollektiv	54
bb) Alter und Verlauf der Stichpro- vokation	55
cc) Hymenopterengattung und Verlauf der Stichprovokation	56
dd) Hauttest auf inhalative Allergene und Stichprovokation	57
ee) Verlauf bei ursprünglich RAST- negativen Patienten	58
ff) Verlauf bei mehrfach durchge- führten Stichprovokationen	59
gg) Zusammenhang von Verlauf der stationären Hyposensibilisie- rung und Symptomen bei der Stichprovokation	61
hh) Beziehung von anamnestischer Reaktion und Verlauf der Stich- provokation	62
b) RAST	66
2. Akzidentelle Stiche	67
a) Stiche bei behandelten Patienten	67

b) Stiche durch Insekten der Gattung, gegen die die Patienten nicht sen- sibilisiert waren	68
c) Stiche bei nicht behandelten Patienten	69
Diskussion	70
I. Diagnose	70
1. Expositionsrisiko	70
2. Schweregrad und Häufigkeit systemischer Reaktionen	71
3. Schweregrad und Alter bei der ersten anaphylaktischen Reaktion	72
4. Relativer Anteil der Atopiker unter den Hymenopterengiftallergikern	73
5. Welche Aussagekraft hat der Hauttest mit Hymenopterengiften?.....	77
6. Aussagekraft des RAST	79
7. RAST-negative Patienten	81
II. Klinische Hyposensibilisierung	82
1. Nebenwirkungsraten.....	82
2. Injizierte Giftdosis und systemische Nebenwirkungen	84
3. Zusammenhang von Ergebnissen der ersten Untersuchung und Verlauf der klinischen Hyposensibilisierung	85
a) Anamnese	86
b) Hauttest mit Hymenopterengiften	87
c) RAST	88
d) Hauttest auf inhalative Allergene	89
III. Stichprovokation	91
1. Anamnese und Verlauf der Stich- provokation	94
2. Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung und Ergebnis bei der Stichprovokation	95

3. RAST und Stichprovokation	96
4. Stichprovokation bei ursprünglich RAST-negativen Patienten	96
5. Stichprovokation und Atopie	97
6. Stichprovokation und Hymenopterenart	98
7. Stichprovokation und Alter der Patienten .	98
IV. Akzidentelle Stiche	99
V. Indikationsschema	100
VI. Zusammenfassung	103
Literaturverzeichnis	106
Tabellenverzeichnis	117
Verzeichnis der Abbildungen.....	120
Danksagung	121
Lebenslauf	122

EINLEITUNG

Die meisten Todesfälle durch Gifttiere werden in Mitteleuropa durch Hymenopterenstiche verursacht (70). Ausgesprochene Seltenheiten sind dabei Todesfälle durch die toxische Wirkung der Gifte (70, 83 A), die nur bei Stichen besonderer Lokalisation (z.B. Epiglottis) oder bei gleichzeitig erfolgten Stichen von vielen Insekten - bei Erwachsenen von mehreren hundert bis mehr als tausend Stichen (70, 83 A) - auftreten. Der Großteil der Todesfälle ist auf ein anaphylaktisches Geschehen zurückzuführen. Die Morbidität der Allergie gegen Hymenoptergifte wird in den USA auf 0,4 - 0,8 % der Bevölkerung (95, 122), in der Schweiz auf 2 - 4 % (67) geschätzt. Neben der akuten Notfalltherapie wird seit 1974 (86) die Möglichkeit der präventiven Behandlung durch Hyposensibilisierung mit reinen Insektengiften genutzt, die sich als wesentlich wirksamer erwies (44) als die seit Benson und Semenov 1930 (6 B) etablierte Behandlung mit Ganzkörperextrakten.

Trotz der großen Anzahl der seit 1974 veröffentlichten Arbeiten über die Hymenoptergiftallergie bestehen weiterhin große Unsicherheiten über die Wertigkeit diagnostischer Untersuchungsparameter und die beste Vorgehensweise bei der Hyposensibilisierung. Da die meisten Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven vorgenommen wurden, war eine nach

Untergruppen differenzierende Betrachtung der Ergebnisse meist nicht möglich.

Diese Arbeit berichtet über Untersuchungen und Therapieergebnisse bei 525 Patienten, die sich wegen einer vermuteten Allergie gegen Bienen- und/oder Wespenstiche in die Dermatologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München begeben hatten.

Durch die Verlaufsbeobachtung bei mehreren hundert Patienten konnte die Wertigkeit verschiedener diagnostischer Parameter für die Diagnosestellung und den Therapieverlauf einer Hymenopterenengiftallergie besser beurteilt werden. Besonderes Interesse galt dem Vorkommen verschiedener Parameter der atopischen Diathese.

Der Einfluß von Patientenalter, Art des Hymenopterengifts (Bienen- oder Wespengift) und atopischer Diathese auf Diagnostik und Therapie der Insektengiftallergie wurde untersucht.

Die Arbeit enthält weiterhin Daten über Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen, in deren Serum keine spezifischen IgE-Antikörper mittels des RAST nachgewiesen werden konnten.

MATERIAL UND METHODEN

I. Datenmaterial

Diese Arbeit berichtet von 525 Patienten, die sich 1978 bis 1984 wegen einer vermuteten Allergie gegen Hymenopterenstiche zur Diagnostik oder Therapie in die Dermatologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München begeben hatten. Die 245 männlichen und 280 weiblichen Patienten hatten beim Eintritt in die Klinik ein Durchschnittsalter von $33,1 \pm 0,7$ (4 - 78) Jahren.

II. Diagnose

1. Hymenopterengiftallergie

a) Anamnese



Anamnestisch wurde die schwerste bisher vom Patienten durchgemachte Reaktion zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen. Die Einteilung in fünf Schweregrade erfolgte nach dem von Ring (82) angegebenen Schema (s. Tabelle 1).

Die Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen während Hyposensibilisierung, Stichprovokation und bei akzidentellen Stichen erfolgte entsprechend Tabelle 1.

b) Hauttest

Die Patienten wurden mindestens zwei Wochen nach dem letzten anaphylaktischen Ereignis einem Hauttest mit Bienen- und Wespengift (Reless^R, Fa. Pharmacia) unterzogen. Bei der Pricktestung wurden Anfangskonzentrationen von 0,01 µg/ml verwendet und bei negativem Ausfall jeweils um eine Zehnerpotenz höhere Konzentrationen appliziert. Die maximal verwendete Konzentration im Pricktest betrug 100 µg/ml. Verlie auch diese Testung negativ, so wurde intrakutan mit 1 µg/ml und eventuell noch mit 10 µg/ml getestet. Die Hautreaktion wurde nach 20 Minuten abgelesen. Die Beurteilung der Testreaktion erfolgte nach Tabelle 2 (aus 83).

Tabelle 1: Schweregrade zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen

SG	Haut	Gastro-intestinal	Respiration	Herz-Kreislauf
L	Lokalreaktion			
I	Juckreiz Urticaria Flush			
II	wie I	Nausea	Dyspnoe Bronchospasmus Zyanose	Tachykardie ($\Delta \geq 20$ /min) Hypotension ($\Delta \geq 20$ mmHg systolisch)
III	wie I	Erbrechen Defäkation	wie II	Schock, Bewußtlosigkeit
IV	wie I	wie III	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tabelle 2: Beurteilung von Prick- und Intrakutantestungen
(nach 83)

Beurteilung	Prick (mm Ø)		Intrakutan	
	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem
Ø	Ø	< 3	< 3	< 5
+	2-3	3-5	3-5	5-10
++	3	6-10	6-10	11-20
+++	4-6	11-20	11-15	21-40
++++	> 6	> 20	> 15	> 40
			Pseudo-	podien

c) RAST

Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- oder Wespengift wurden mit dem Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) (Phadebas RAST^R, Fa. Pharmacia) nachgewiesen und die Ergebnisse in RAST-Klassen 0 - 4 angegeben.

d) Bewertung

Zur Diagnose und zur Frage der Therapiebedürftigkeit einer Hymenopterengiftallergie wurde ein nach Urbanek (105) modifiziertes Schema angewandt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Diagnoseschema (modifiziert nach Urbanek)

Punkte	0	1	2
Anamnese	Lokalreaktion	Grad I	Grad II - IV
Hauttest	Ø	Prick 100 µg/ml i.c. $\geq$ 0,1 µg/ml	Prick $\leq$ 10 µg/ml
RAST	0	1	2 - 4

Die Addition der Punkte aus Anamnese, Hauttest und RAST nach Tabelle 3 erfolgte jeweils einzeln für Bienen- und Wespengift. Gab ein Patient an, er wisse nicht sicher, von welchem Insekt er gestochen worden sei, so erhielt er Punkte aus der Anamnese sowohl für Bienengift als auch für Wespengift. Bei sicher identifiziertem Insekt wurden die in der Anamnese erzielten Punkte nur dem entsprechenden Gift zugerechnet. Betrug das erzielte Score für ein Gift mindestens 5 Punkte, war die Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung gegeben. In Einzelfällen wurden Patienten auch dann hypo-sensibilisiert, wenn sie nicht fünf Punkte erreichten. Patienten, bei denen sich die Indikation zur Hyposensibilisierung ergibt, sind gegenüber dem betreffenden Insektengift allergisch. Besteht keine Indikation zur Hyposensibilisierung und erreichen Patienten vier Punkte, so sind sie ebenfalls gegenüber dem betreffenden Insekt allergisch, bei weniger als vier Punkten ist eine Zuordnung nicht möglich (Patienten ohne diagnostizierte Insektengiftallergie = PodI).

2. Atopie

a) Anamnese

Eine atopische Anamnese wurde als sicher positiv akzeptiert, wenn entweder eigenamnestisch über saisonale Rhinitis oder über Asthma bronchiale berichtet wurde oder sich eigenanamnestische Angaben wie "Hinweise auf Atopie", Urtikaria, Ekzem (dessen Genese nicht bereits nachgewiesenermaßen kontaktallergisch, toxisch oder seborrhisch ist) fanden, und außerdem in der Familienanamnese über saisonale Rhinitis oder Asthma bronchiale berichtet wurde.

Als fraglich atopisch wurden Patienten eingestuft, wenn sich in Eigen- und/oder Familienanamnese lediglich Angaben über Ekzeme (Einschränkungen s.o.), Hinweise auf Atopie, Urtikaria fanden, oder wenn die Eigenanamnese unauffällig war, nahe Verwandte aber über saisonale Rhinitis oder Asthma bronchiale klagten.

b) Pricktest

Bei den Patienten wurden Pricktests mit Gräserpollen-, Hausstaubmilben- und Katzenhaar-Extrakten (Pricktestlösungen, Fa. Bencard) durchgeführt und - wie in Tabelle 2 angegeben - beurteilt.

c) Gesamt-IgE-Konzentration

Die Gesamt-IgE-Konzentration wurde teils radioimmunologisch (Phadebas^R, Fa. Pharmacia), teils enzymimmunologisch (Phadezym^R, Fa. Pharmacia) bestimmt. Wegen der hohen Korrelation der so bestimmten Werte (113) konnten mit beiden Methoden ermittelte Zahlen gleichgesetzt werden.

III. Therapieverfahren

Die Hyposensibilisierung erfolgte in der Klinik mit Reless^R Bienen- oder Wespengift (Fa. Pharmacia) als Schnellhyposensibilisierung mit maximal vier Injektionen pro die in aufsteigender Dosierung. Dabei wurde mit 0,1 ml von einem Hundertstel der niedrigsten im Pricktest positiven Konzentration begonnen und nach dem in Tabelle 4 gezeigten Dosierungsschema (nach 83) bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis gesteigert. Schlechte Verträglichkeit der streng subkutan applizierten Injektionen erforderte eine vorsichtigere Steigerung. Nebenwirkungen der stationären Hyposensibilisierungsbehandlung wurden dokumentiert und nach Tabelle 1 in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Nach Erreichen der Erhaltungsdosis wurde die Behandlung mit Injektionen fortgesetzt, die in wöchentlichen, dann in zwei-, drei- und schließlich vierwöchentlichen Intervallen ambulant verabreicht wurden.

IV. Therapiekontrolle

1. Stichprovokation

Möglichst sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Hyposensibilisierungsbehandlung wurde in anästhesiologischer Notfallbereitschaft eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt durchgeführt. Dabei wurde ein Insekt auf den Oberarm des Patienten aufgesetzt und durch mechanische Reizung zum Stich veranlaßt.

2. Akzidentelle Stiche

Einige Patienten wurden außerhalb der Klinik erneut von Hymenopteren gestochen. Nach solchen Ereignissen wurden die Patienten bei Kontrolluntersuchungen gefragt.

Tabelle 4: Dosierungsschema für die Schnell-Hyposensibilisierungsbehandlung

Tag	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (ml)	Dosis (μg)
1.	0,0001	0,1	0,00001
		0,2	0,00002
		0,4	0,00004
		0,8	0,00008

2.	0,001	0,1	0,0001
		0,2	0,0002
		0,4	0,0004
		0,8	0,0008
3.	0,01	0,1	0,001
		0,2	0,002
		0,4	0,004
		0,8	0,008
4.	0,1	0,1	0,01
		0,2	0,02
		0,4	0,04
		0,8	0,08
5.	1,0	0,1	0,1
		0,2	0,2
		0,4	0,4
		0,8	0,8
6.	10,0	0,1	1,0
		0,2	2,0
		0,4	4,0
		0,8	8,0
7.	100,0	0,1	10
		0,2	20
		0,3	30
		0,4	40

8.	100,00	0,5	50
		0,6	60
		0,7	70
		0,8	80
9.	100,0	0,9	90
		1,0	100

V. Statistische Methodik

Die Auswertung des vorliegenden Datenmaterials wurde mit einem Hewlett Packard 9820 A Calculator vorgenommen. Zur Anwendung gelangten Student's T-Test, Chi-Quadrat Test und die Berechnung von linearen Korrelationskoeffizienten. Das im Einzelfall verwendete Verfahren wird im Ergebnisteil angegeben. Die Abweichungen werden als Standard error of mean (= SEM) angegeben.

ERGEBNISSE

I. Diagnose

1. Anamnese

a) Identifikation des Insekts

Zur Erstellung einer Artdiagnose der Hymenopterengiftallergie wurden die oben beschriebenen Verfahren bei den Patienten durchgeführt. Der Vergleich der Angaben der Patienten bezüglich des die anaphylaktische Reaktion auslösenden Insekts mit den ärztlichen Diagnosen ist in Tabelle 5 dargestellt. Übereinstimmung zwischen den Angaben der Patienten und den ärztlichen Diagnosen bestand bei 77 % (169 von 221) der Bienengiftallergiker, 66 % (110 von 168) der Wespengiftallergiker und 17 % (6 von 36) der Personen mit Sensibilisierung gegen beide Gifte.

Tabelle 5: Vergleich der Angaben der Patienten mit den ärztlichen Diagnosen

	Biene	Wespe	Biene/ Wespe	PodI	Summe d. Angaben
Biene	<u>169</u>	0	1	25	195
Wespe	2	<u>110</u>	0	36	148
Biene/ Wespe	4	4	<u>6</u>	4	18
PodI	46	54	29	34	163
Summe d. Diagnosen	221	168	36	99	524
(Summe der Diagnosen: Ursächliches Insekt aufgrund der Diagnostik - Summe der Angaben: vom Patienten vermutetes auslösendes Insekt)					

Das Intervall zwischen letzter Überempfindlichkeitsreaktion und Untersuchung war bei Personen, bei denen das auslösende Insektengift nicht identifiziert werden konnte (N: 85, 23,5 $\pm$ 4,5 Monate) tendenziell (Student's T-Test, $p < 0,1$) länger als bei Patienten, bei denen das ursächliche Insekt mit Hilfe des Indikationsschemas erkannt werden konnte (N: 386, 16,4 $\pm$ 1,7 Monate). Männer waren häufiger gegen Bienengift allergisch (Bienen 131, Wespen 60), Frauen öfter gegen Wespengift (Bienen 90, Wespen 109); der Unterschied ist signifikant (Chi Quadrat: $p < 0,001$).

b) Schweregrade

Absolute und relative Häufigkeiten der schwersten bei den Patienten aufgetretenen Reaktionen (A_0) finden sich in Tabelle 6, in der nach auslösendem Insektengift und nach Geschlecht differenziert wurde. 5 % der Patienten erlitten lediglich Lokalreaktionen, 20 % generalisierte Hauterscheinungen, 48 % Reaktionen vom Schweregrad (SG) II, 24 % vom SG III und 2 % vom SG IV. Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestanden nicht. Bei Patienten, bei denen das ursächliche Gift nicht identifiziert wurde, traten anamnestisch mehr Lokalreaktionen auf; sonst unterschieden sich die Patienten mit den verschiedenen Hymenopterengiftallergien bezüglich des erlittenen Schweregrades nicht.

Tabelle 6: Anamnestisch aufgetretene Schweregrade bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydnocyparenstiche

Anamnestischer SG	Bienengift- allergiker m % w %	Wespengift- allergiker m % w %	Byt- allergiker m % w %	Podi m % w %	Summe m % w %
L	ø	ø	ø	8(21%) 14(23%)	8(3,3%) 18(6,4%)
I	29(22%) 11(12%)	13(22%) 21(19%)	3(19%) 2(10%)	10(26%) 18(30%)	55(22,4%) 52(18,6%)
II	70(53%) 54(60%)	27(45%) 58(53%)	8(50%) 9(45%)	12(32%) 15(25%)	117(47,8%) 136(48,6%)
III	31(24%) 21(24%)	20(33%) 22(20%)	4(25%) 8(40%)	7(18%) 10(16%)	62(25,3%) 61(21,8%)
IV	1(1%) 1(1%)	ø	1(6%) 1(5%)	ø	2(0,8%) 7(2,5%)
nicht bekannt	ø	ø	ø	1(3%) 2(3%)	1(0,4%) 6(2,1%)
Summe	131(100%) 90(100%)	60(100%) 109(100%)	16(100%) 20(100%)	38(100%) 61(100%)	245 280

m = Männer w = Frauen

c) Alter und Schweregrad

Wir berechneten für die verschiedenen Schweregrade der Anamnese das Durchschnittsalter der Patienten bei der ersten generalisierten Reaktion, bei Lokalreaktionen das Durchschnittsalter bei der ersten als "allergisch" empfundenen Reaktion. Es ergibt sich, daß mit zunehmendem Schweregrad das Durchschnittsalter der Patienten ansteigt (vgl. Tabelle 7). Mit zunehmendem maximalen Schweregrad nahm die Zahl der erlittenen systemischen Reaktionen ebenfalls zu. Patienten mit anamnestischem Schweregrad II waren bei der ersten Reaktion signifikant älter (Student's T-Test $p < 0,01$) als Personen mit maximalem Schweregrad I und signifikant jünger als Patienten mit Schweregrad III ($p < 0,05$).

Tabelle 7: Beziehung von Schweregrad der Reaktion, Häufigkeit der Reaktion und Alter der Patienten

maximaler erlittener Schweregrad	durchschnittl. Häufigkeit allergischer Reaktionen/Person	Durschnittsalter bei der ersten allergisch. Reaktion	Anzahl Patienten
L	1,6	21,3 $\pm$ 3,3	22
I	1,3	24,0 $\pm$ 1,4	97
II	1,7	29,7 $\pm$ 1,0	221
III	2,1	33,7 $\pm$ 4,9	106
IV	2,1	40,4 $\pm$ 6,2	7

d) Expositionsrisiko

Einige Patienten erlitten mehrfach systemische Reaktionen, bevor sie untersucht wurden. Sieht man von Patienten ab, bei denen lediglich Lokalreaktionen auftraten, dann erlitten 42 % der Patienten, die genaue Angaben machten, mehrfach systemische Reaktionen. Tabelle 8 gibt die Anzahl der systemischen Reaktionen sowie das Durchschnittsalter bei der ersten allergischen Reaktion wieder.

Patienten, die nur eine systemische Reaktion erlitten, waren bei dieser im Durchschnitt etwa gleich alt wie Personen mit fünf oder mehr systemischen Reaktionen bei deren erster Reaktion.

Angaben zum Expositionsrisiko lagen bei 258 Patienten vor. 185 Patienten erklärten, daß sie nicht in besonderem Maß gefährdet seien, von Bienen oder Wespen gestochen zu werden. 63 Personen bezeichneten sich als gefährdet, entweder weil Verwandte, Freunde oder Nachbarn Imker seien, oder weil sie selbst viel im Garten arbeiteten. 10 Patienten waren selbst Imker.

Somit waren 28 % der Patienten besonders Hymenopteren exponiert. 67 % (49 von 73) der Patienten, die sich als gefährdet ansahen, hatten vor der ersten Untersuchung mehrfach systemisch reagiert; generalisierte Reaktionen waren bei 36 % (67 von 185) der Patienten, die ein erhöhtes Risiko verneinten, mehr als einmal aufgetreten. Der Unterschied ist signifikant (Chi square $p < 0,0005$).

Tabelle 8: Häufigkeit systemischer Reaktionen bei den einzelnen Patienten

Anzahl systemischer Reaktionen	Anzahl Patienten	Durchschnittsalter bei der ersten syst. Reakt.
1	277	28,6 $\pm$ 0,9
2	134	31,4 $\pm$ 1,5
3	30	34,1 $\pm$ 3,6
4	11	22,6 $\pm$ 5,1
5	22	29,1 $\pm$ 2,8
Summe	474	

e) Atopie

Von 335 Hymenopterengiftallergikern lagen Informationen über atopische Erkrankungen in Eigen- oder Familienanamnese vor. Bei 25 % (85 von 335) der Patienten war eine atopische Vorgeschichte sicher (vgl. Tabelle 9).

Tendenziell (Chi Quadrat $p < 0,2$) kamen atopische Erkrankungen bei Patienten mit Sensibilisierung gegen beide Gifte häufiger vor als bei den übrigen Patienten.

Tabelle 9: Häufigkeit atopischer Eigen- und Familienanamnesen

Allergie	Patienten insgesamt	sicher atopisch	fraglich atopisch	kein Hinweis auf Atopie
Bienen	142(100%)	33(23%)	36(25%)	73(52%)
Wespen	97(100%)	24(25%)	29(30%)	44(45%)
Bienen u. Wespen	24(100%)	9(37%)	5(21%)	10(42%)
PodI	72(100%)	19(26%)	15(21%)	38(53%)
Summen	335	85(25%)	85(25%)	165(50%)

Als weiteres diagnostisches Kriterium zur Erfassung einer atopischen Veranlagung stand die Bestimmung der Gesamt-IgE-Serumkonzentration zur Verfügung. Wir untersuchten, wie viele der Patienten bei der Erstuntersuchung einen IgE-Serum-Spiegel ≥ 100 kU/l hatten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anteil der Patienten mit IgE-Serum-Konzentrationen ≥ 100 kU/l

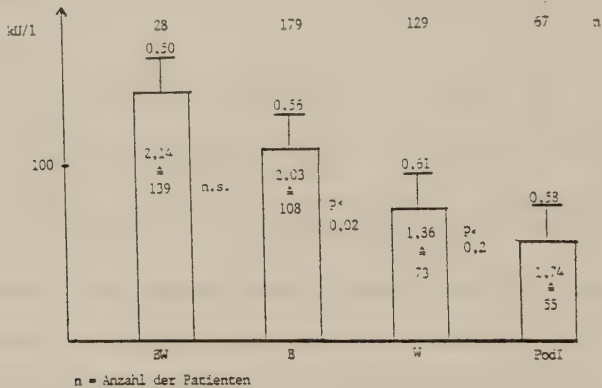
Allergie	Patienten insgesamt	Patienten mit IgE ≥ 100 kU/l
Bienen	178	104(58%)
Wespen	129	52(40%)
Bienen u. Wespen	28	15(54%)
PodI	67	23(34%)
Summe	402	194(48%)

Die Patienten, bei denen keine Hymenopterengiftallergie diagnostiziert werden konnte, hatten signifikant seltener IgE-Konzentrationen > 100 kU/l als Patienten der übrigen Gruppen (Chi Quadrat $p < 0,05$). Patienten mit Allergie gegen Bienen- gift hatten deutlich öfter IgE-Konzentrationen ≥ 100 kU/l als Patienten mit Wespengiftallergie (Chi square $p < 0,01$).

Die IgE-Serum-Konzentration zeigte die höchsten Durchschnittswerte bei den Patienten mit Allergie gegen Bienen- und Wespengift und die niedrigsten bei den Patienten, bei denen eine Insektengiftallergie nicht diagnostiziert werden konnte. Die Antikörperkonzentration lag im Durchschnitt bei den Bie- nengiftallergikern signifikant (Student T- Test $p < 0,02$)

höher als bei den Wespengiftallergikern. Der Unterschied zwischen den Wespengiftallergikern und den Patienten ohne identifiziertes Insekt war nicht deutlich ($p < 0,2$, vgl. Abbildung A).

Abbildung A: Mittlere Gesamt-IgE-Serumkonzentration



53 % (168 von 319) der Patienten reagierten im Pricktest mit Katzen-, Hausstaubmilben- und Graspollenallergenen gegen mindestens eines der Allergene mit einer positiven Reaktion. Patienten mit Allergie gegen beide Insektengifte hatten nicht häufiger positive Hautteste als die Patienten mit Allergie gegen nur ein Gift (Chi Quadrat $p > 0,2$). Der Anteil der positiven Hautteste war in der Gruppe mit nicht diagnostizierter Insektengiftallergie deutlich niedriger (Chi square $p < 0,001$) als in den anderen Gruppen (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Anteil von Patienten mit positivem Hauttest auf inhalative Allergene

Allergie	getestete Patienten	Patienten mit positivem Hauttest
Bienen	129	75(58%)
Wespen	95	53(56%)
Bienen u. Wespen	26	18(69%)
PodI	69	22(32%)
Summen	319	168(52,7%)

Im Schweregrad der anamnestisch erlebten Reaktion zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten, bei denen alle Hauttests mit den inhalativen Allergenen negativ verliefen, Patienten mit mindestens einfach positivem Hauttest gegen eines der Allergene und Patienten, die in der Summe der drei Hauttestergebnisse mindestens +++ reagierten, wobei es gleich bewertet wurde, ob ein Patient gegen ein Allergen "+++" reagierte oder gegen drei Allergene "+" (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Anamnestischer Schweregrad und Hauttest gegen inhalative Allergene

Schweregrad	Hautteste negativ	Hauttest positiv(1)	Hautteste mindestens +++
L	7(7%)	9(5%)	5(7%)
I	24(22%)	41(25%)	19(28%)
II	48(45%)	74(44%)	26(39%)
III	26(24%)	40(24%)	14(21%)
IV	2(2%)	4(2%)	3(5%)
Summen	107(100%)	168(100%)	67(100%)
(1) Die Patienten mit +++ sind in der Gruppe mit mindestens einfach positivem Hauttest enthalten.			

f) RAST-negative Patienten

Bei einem Teil der Patienten, die anaphylaktoid auf Bienen- oder Wespenstiche reagiert hatten, konnten im Serum keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Hymenopterengifte nachgewiesen werden. Insgesamt war dies bei 72 Personen der Fall. Anamnestische Angaben bezüglich der auslösenden Tierart lauteten in dieser Gruppe:

Biene: 12 Personen

Wespe: 27 Personen

Biene und Wespe: 4 Personen

nicht identifiziert: 29 Personen

Von diesen Patienten wurden signifikant häufiger (Chi Quadrat $p < 0,01$) Wespen als auslösendes Insekt angegeben (27 von 43 = 63%) als von Patienten mit mindestens einem positiven RAST (121 von 318 = 38%).

Hinsichtlich des Schweregrades der anamnestischen Reaktion bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörpern und solchen, bei denen der Nachweis nicht gelang (vgl. Tabelle 13).

Patienten ohne nachweisbare spezifische IgE-Antikörper im Serum kamen im Durchschnitt $22,7 \pm 5,1$ (N = 68) Monate nach der letzten systemischen Reaktion zur Untersuchung; Patienten, bei denen der RAST mindestens gegen ein Insektengift positiv war, nach durchschnittlich $17,5 \pm 1,9$ (N = 391) Monaten. Der Unterschied war nicht signifikant (Student's T-Test).

Tabelle 13: Schweregrade bei Patienten ohne und mit nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörpern im Serum

Schweregrad	RAST-negativ	RAST-positiv
L	4(6%)	22(5%)
I	14(20%)	93(21%)
II	30(42%)	223(50%)
III	20(28%)	103(23%)
IV	3(4%)	6(1%)
Summen	71	447

Patienten ohne nachweisbare spezifische IgE-Antikörper gegen Hymenopterengifte wurden hinsichtlich ihrer Hinweiszeichen auf Atopie untersucht. Nach den anamnestischen Kriterien waren 11 von 52 Patienten dieser Gruppe Atopiker (= 21 %). In der Gruppe mit spezifischen Antikörpern hatten 72 von 283 (25 %) Personen eine für Atopie typische Anamnese. Die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum lag bei 8 von 51 Patienten (16 %) über dem Grenzwert von 100 kU/l, während in der Gruppe mit spezifischen Antikörpern die IgE-Konzentration bei 186 von 351 (= 53 %) Patienten diesen Wert überschritt. Im Hauttest mit drei inhalativen Allergenen hatten 10 von 49 Patienten mit negativem RAST mindestens einen einfach positiven Hauttest (= 20 %), von den restlichen Patienten 158 von 270 (= 59 %). Dieser Unterschied ist signifikant (Chi Quadrat $p < 0,0005$).

2. Hauttest

Die Ergebnisse der Hauttestung mit Bienen- und Wespengift sind in Tabelle 14 wiedergegeben.

Tabelle 14: Schwellenwerte im Hauttest mit dem die allergische Reaktion auslösenden Gift

Schwellen- Konzentration	B- Allergie	W- Allergie	BW- Allergie		PodI	
			B	W	B	W
Prick _{0,01}	Ø	2 (1%)	Ø	Ø	Ø	Ø
Prick _{0,1}	6 (3%)	8 (5%)	1 (2,8%)	Ø	Ø	Ø
Prick ₁	21 (10%)	12 (8%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	Ø	Ø
Prick ₁₀	62 (28%)	56 (35%)	9 (25,0%)	12 (33,3%)	Ø	Ø
Prick ₁₀₀	95 (43%)	63 (39%)	16 (44,4%)	18 (50,0%)	21 (25,9%)	23 (28,4%)
Intrakutan ₁	34 (15%)	18 (11%)	8 (22,2%)	4 (11,1%)	17 (21,0%)	21 (25,9%)
Intrakutan ₁₀	1 (1%)	1 (1%)	Ø	Ø	Ø	Ø
Testung neg.	Ø	Ø	1 (2,8%)	1 (2,8%)	43 (53,1%)	33 (40,7%)
Summen	219 (100%)	160 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	81 (100%)	81 (100%)

Da es schien, als ob Wespengift bei geringeren Konzentrationen als Bienengift eine positive Reaktion im Hauttest hervorruft, wurde mit dem Student's T-Test berechnet, ob sich die Pricktestschwellenkonzentrationen, ausgedrückt in nega-

tiven dekadischen Logarithmen einer Ausgangskonzentration von 1000 µg/ml Gift bei Bienen- und Wespengiftallergikern unterschieden.

Wespengiftallergiker (N = 141) reagierten im Pricktest tendenziell ($p < 0,2$) bei niedrigeren Konzentrationen als Bienengiftallergiker (N = 181). Personen, die zumindest einen positiven Hauttest gegen Katzen-, Milben- oder Gräserallergene hatten, reagierten im Hauttest häufiger bei Konzentrationen ≤ 10 µg/ml als Personen mit negativen Hauttesten gegen die genannten inhalativen Allergene.

Die Pricktestschwellenkonzentrationen korrelierten bei Bienen- und Wespengiftallergikern nicht mit der Dauer des zeitlichen Intervalls zwischen letzter systemischer Reaktion und Durchführung des Hauttests (Bienen: N = 152, R = 0,07, $\emptyset$ 12,7 Monate; Wespen: N = 119, R = 0,1, $\emptyset$ 12,3 Monate).

Untersucht man die Schwellenwerte der Konzentration im Hauttest gegen das Insektengift, gegen das der Patient nicht allergisch ist, dann ergibt sich, daß 135 von 213 Bienengiftallergikern (= 63 %) einen positiven Hauttest gegen Wespengift aufwiesen. Umgekehrt hatten 78 von 155 Wespengiftallergikern (= 50 %) einen positiven Hauttest gegen Bienengift. Der Unterschied ist signifikant (Chi Quadrat $p < 0,05$). Be-

rücksichtigt werden muß dabei, daß bei eindeutigen Fällen die Hauttestung mit dem "falschen" Insektengift fast nie bis zur höchsten Testkonzentration (10 µg/ml intrakutan) durchgeführt wurde.

Bienengiftallergiker reagierten im Hauttest mit Wespengift in 26 Fällen (= 12 %) bei Pricktestkonzentrationen $\leq$ 10 µg und in 109 Fällen (= 51 %) bei Pricktestung mit 100 µg bzw. erst bei Intrakutantests. 5 Wespengiftallergiker reagierten bei Konzentrationen $\leq$ 10 µg im Pricktest mit Bienengift (= 3%) und 73 Personen (= 47 %) bei Pricktestung mit 100 µg Bienengift bzw. bei den Intrakutantests.

3. RAST

Bei den Patienten wurden die in Tabelle 15 angegebenen RAST-Klassen bestimmt.

Nach dem Student's T-Test hatten Bienengiftallergiker signifikant höhere RAST-Klassen gegen Bienengift als Wespengiftallergiker gegen Wespengift ($p < 0,0005$).

Das Intervall zwischen letzter systemischer Reaktion und RAST-Untersuchung und die Höhe der RAST-Werte korrelierten bei Bienengiftallergikern ($N = 178$, $R = -0,28$, $p < 0,01$) und Wespengiftallergikern ($N = 136$, $R = -0,19$, $p < 0,05$) nega-

tiv. Bei 74 von 215 (= 34 %) Patienten mit Allergie gegen Bienengift wurden spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift gefunden, davon 41 (19 %) RAST-Klasse 1 und 33 (15 %) RAST $\geq$ 2. Bei wespengiftallergischen Patienten wurden in 41 % (66 von 162) der Fälle spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift im Serum nachgewiesen, davon 21 (13 %) mit RAST-Klasse 1, 45 mal (28 %) Rast-Klasse 2 - 4. Der Unterschied ist nicht signifikant (Chi Quadrat).

Die Berechnung der durchschnittlichen RAST-Klassen ergab, daß Patienten mit positivem Hauttest gegen inhalative Allergene sowohl bei den Bienengiftallergikern (Patienten mit positivem Hauttest $2,64 \pm 0,09$, N = 75; Patienten mit negativen Hauttesten $2,33 \pm 0,14$, N = 39; $p < 0,1$) als auch bei den Wespengiftallergikern (Patienten mit positivem Hauttest $2,38 \pm 0,15$, N = 52; Patienten mit negativen Hauttesten $1,50 \pm 0,24$, N = 28; $p < 0,001$) höhere RAST-Klassen als Patienten mit negativem Hauttest aufwiesen und nach dem Schema signifikant häufiger 2 Punkte im RAST erzielten.

Der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen das Insektengift, das die Überempfindlichkeitsreaktion nicht hervorgerufen hatte, gelang bei Patienten mit positivem Hauttest gegen Katzen-, Milben- und Gräserallergene (58 von 126 = 46 %) signifikant häufiger (Chi Quadrat $p < 0,005$) als bei Patienten mit negativen Hauttesten (16 von 65 = 25 %).

Tabelle 15: RAST-Klassen gegenüber dem krankheitsursächlichen Hymenopterengift

RAST	Bienengift-allergiker	Wespengift-allergiker	BW-allergiker		PodI	
			B	W	B	W
0	6(3%)	25(15%)	2(6%)	3(9%)	51(64%)**	66(84%)**
1	17(8%)	26(16%)	5(14%)	6(17%)	10(13%)	9(11%)
2	95(38%)	65(40%)	14(39%)	20(59%)	14(18%)	3(4%)
3	92(37%)	29(18%)	12(33%)	3(9%)	3(4%)	1(1%)
4	30(14%)	18(11%)	3(8%)	2(6%)	1(1%)	Ø
Summen	220	163	36	34*)	79	79
*) 2 Mal wurde der RAST nicht durchgeführt **) dabei 47 Patienten mit negativem RAST gegen Bienen und Wespengift						

Wespengiftallergiker hatten signifikant häufiger negative RAST-Werte als Biengiftallergiker (Chi Quadrat $p < 0,001$).

4. Korrelationen zwischen Anamnese, Hauttest und RAST

Zur Berechnung von Korrelationskoeffizienten wurden anamnestiche Schweregrade, RAST-Klassen und negative dekadische Logarithmen der Pricktestschwellenkonzentrationen (Basis: 1000 µg/ml) der Patienten in Beziehung gesetzt. Patienten,

die im Hauttest nur intrakutan reagierten, wurden nicht berücksichtigt. Bei Bienen- und Wespengiftallergikern korrelierten Hauttest und RAST positiv. Bei Wespengiftallergikern bestand eine negative Korrelation zwischen RAST und anamnestischem Schweregrad (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten R für Beziehungen zwischen anamnestischen Schweregraden, Hauttestschwellen und RAST-Klassen

Korrelierte Parameter	Bienengiftallergiker			Wespengiftallergiker		
	Anzahl Patienten	R	Signifikanz	Anzahl Patienten	R	Signifikanz
Hauttest - Schweregrad	183	+0,036	n.s.	141	+0,019	n.s.
RAST - Schweregrad	219	-0,055	n.s.	163	-0,188	p<0,05
Hauttest - RAST	183	+0,203	p <0,01	139	+0,178	p<0,05

Tabelle 17 beschreibt, wie viele der Bienen- und Wespengiftallergiker nach dem Indikationsschema jeweils zwei, einen oder keine Punkte aus Anamnese, Hauttest und RAST erhielten.

Zum Vergleich sind in der Tabelle diejenigen Patienten aufgeführt, die zwar anamnestisch sichere Angaben über das die allergische Reaktion auslösende Insekt gemacht haben, die aber nach dem Indikationsschema weder Bienengift- noch Wespengiftallergikern eindeutig zurechenbar waren.

Tabelle 17: Punkteverteilung nach dem Indikationsschema

Punkte	Bienengiftallergiker nach dem Indikationsschema			Wespengiftallergiker nach dem Indikationsschema		
	Anamnese	Hauttest	RAST	Anamnese	Hauttest	RAST
2	175(80%)	89(41%)	196(90%)	122(77%)	77(49%)	107(68%)
1	40(19%)	129(59%)	16(7%)	33(21%)	81(51%)	27(17%)
0	3(1%)	Ø	6(3%)	3(2%)	Ø	24(15%)
Summen	218(100%)	218(100%)	218(100%)	158(100%)	158(100%)	158(100%)
Punkte	Angabe Bienengiftallergiker - diagnostisch PodI			Angabe Wespengiftallergiker - diagnostisch PodI		
	Anamnese	Hauttest	RAST	Anamnese	Hauttest	RAST
2	9(42%)	Ø	5(23%)	16(53%)	1(3%)	2(7%)
1	6(29%)	12(57%)	6(29%)	9(30%)	29(97%)	5(17%)
0	6(29%)	9(43%)	10(48%)	5(17%)	Ø	23(76%)
Summen	21(100%)	21(100%)	21(100%)	30(100%)	30(100%)	30(100%)

Bienen- und Wespengiftallergiker erzielten die Mehrzahl der Punkte im Indikationsschema durch den RAST, während die Patienten ohne diagnostizierte Insektengiftallergie hauptsächlich über die Anamnese Punkte erhielten. Die meisten Patienten reagierten im Hauttest bei 100 µg/ml im Pricktest bzw. bei den Intrakutantests positiv, so daß ein Großteil der Patienten nach dem Indikationsschema einen Punkt für den Hauttest erhielt.

II. Hyposensibilisierung

1. Klinischer Verlauf beim Gesamtkollektiv

Von 525 Patienten wurden in der Klinik bis zum Abschluß der Datenerhebung 274 gegen ein Hymenopterengift (154 Bienen- gift, 120 Wespengift) und acht sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift hyposensibilisiert. Behandelt wurden 135 Männer und 147 Frauen.

Bei 216 Patienten, bei denen die Behandlung nicht ab- oder unterbrochen wurde, wurden an durchschnittlich 8,5 Tagen Injektionen vorgenommen, wobei das Minimum vier, das Maximum 17 Tage betrug. Bei Patienten, die während eines Aufenthalts sowohl gegen Bienengift als auch gegen Wespengift hyposensibilisiert wurden, wurden beide Behandlungen einzeln gezählt.

Der durchschnittliche Klinikaufenthalt überschreitet die Zahl der Injektionstage bedingt durch injektionsfreie Tage. Die mittlere Aufenthaltsdauer in der Klinik betrug 12,0 Tage; der kürzeste Aufenthalt dauerte vier, die längste Therapie 27 Tage.

274 Patienten wurden in der Klinik nur gegen ein Insektengift hyposensibilisiert. Davon reagierten 170 (= 62 %) lediglich lokal, 52 (= 19%) mit generalisierten Hautreaktionen, 51 (= 18 %) mit Reaktionen vom Schweregrad II und ein Patient mit Schweregrad III (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Klinischer Verlauf der Hyposensibilisierung

Reaktion	hyposensibilisiert mit Bienengift	hyposensibilisiert mit Wespengift
Ø systemische Reaktion	91(59 %)	79(66 %)
SG I	33(21 %)	19(16 %)
SG II	29(19 %)	22(18 %)
SG III	1(1 %)	Ø
Summen	154	120

Fünf Behandlungen wurden kurzfristig unterbrochen und vier vollständig abgebrochen (Ursachen der Abbrüche: je einmal Serumkrankheit, Appendizitis, Nebenwirkungen vom Schweregrad II, Nebenwirkungen vom Schweregrad III). 22 Patienten wurden während der Hyposensibilisierung mit Antiallergika behandelt.

Sechs Personen wurden ein zweites Mal klinisch behandelt:

a) Ein Bienengiftallergiker brach wegen systemischer Reaktionen vom Schweregrad II während der ersten klinischen Hyposensibilisierung die Behandlung ab und unterzog sich nach zwei Monaten erneut einem Therapieversuch, bei dem er wiederum Nebenwirkungen vom gleichen Schweregrad hatte.

b) Ein anderer, auch gegen Bienengift allergischer Patient erlitt ebenso während der klinischen Behandlung Nebenwirkungen vom Schweregrad II. Bei den anschließenden ambulanten Injektionen traten jeweils systemische Reaktionen der Schweregrade I und II auf. Eine zweite klinische Hyposensibilisierung mit Injektionen von 50 - 100 µg war von generalisierten Hauterscheinungen begleitet. Auch im Anschluß an diese zweite Behandlung traten bei der ambulanten Fortsetzung der Therapie Reaktionen vom Schweregrad I auf.

c) Ein dritter Bienengiftallergiker reagierte bei der ersten klinischen Behandlung wie auch bei der weiterführenden ambulanten Therapie systemisch vom Schweregrad II. Nach vier Monaten Unterbrechung wurde der Patient durch Steigerung von 20 auf 150 µg erneut hyposensibilisiert. Auch während der zweiten klinischen Phase kam es zu Reaktionen vom Schweregrad II.

d) - f) Drei Patienten mit Wespengiftallergie, die bei der ersten Behandlung Reaktionen von unterschiedlicher Stärke hatten - einer wies Nebenwirkungen vom Schweregrad II auf, bei den beiden anderen traten nur Lokalreaktionen auf - reagierten bei der Stichprovokation systemisch vom Schweregrad III (zweimal) und II (einmal). Bei der klinischen Steigerung der Giftdosis auf 150 µg kam es bei allen drei Patienten lediglich zu Lokalreaktionen.

Ein Patient mit Wespengiftallergie mußte dreimal klinisch behandelt werden, da es nach ambulant verabfolgten Injektionen zweimal zu Bewußtlosigkeit und sonst immer zu Reaktionen vom Schweregrad II gekommen war. Das Verhalten bei der ersten klinischen Hyposensibilisierung ist nicht dokumentiert, bei der zweiten Behandlung reagierte der Patient systemisch vom Schweregrad II, während des dritten Aufenthalts im Krankenhaus kam es zu Lokalreaktionen.

Die Immuntherapie wurde bei acht Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bienen- und Wespenstiche gegen beide Gifte durchgeführt. In der Regel wurde dabei die Behandlung mit dem Gift begonnen, gegen das nach dem Schema die stärkere Sensibilisierung bestand (Tabelle 19).

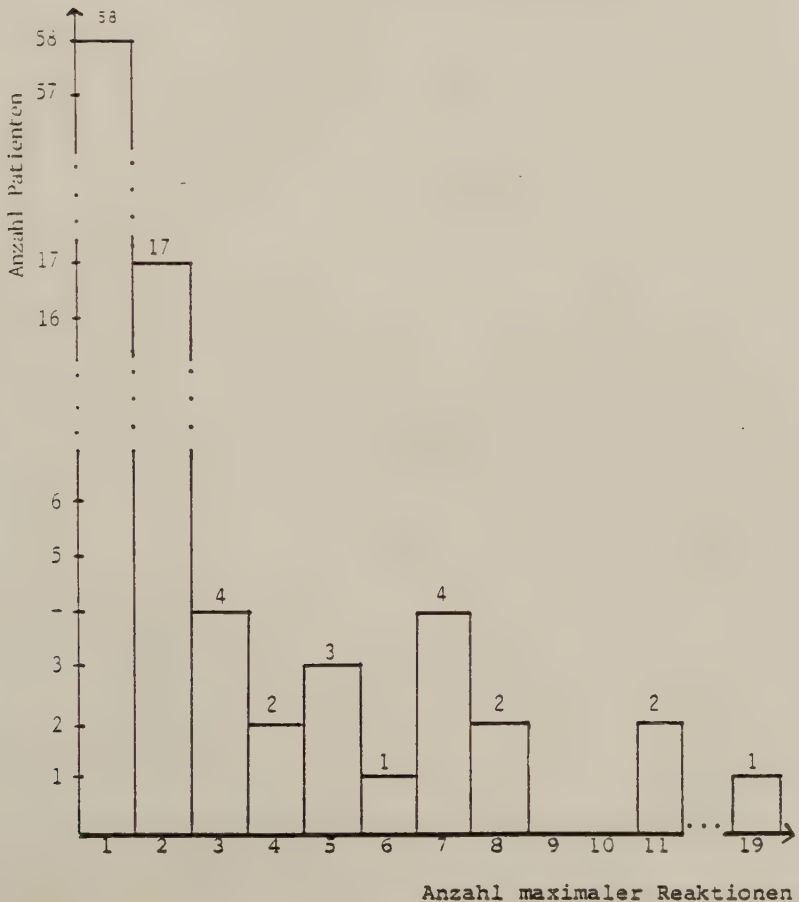
Tabelle 19: Nebenwirkungen bei Patienten, die gegen Bienen- und Wespengift hyposensibilisiert wurden

Patient	1. Insekt	Nebenwirkung	2. Insekt	Nebenwirkung
1	Wespe	I	Biene	L
2	Wespe	L	Biene	L
3	Biene	I	Wespe	II
4	Biene	II	Wespe	L
5	Biene	L	Wespe	L
6	Wespe	I	Biene	L
7	Biene	L	Wespe	L
8	Biene	L	Wespe	L

Diese Patienten waren zu 69 % von lokalen und zu 31 % von systemischen Nebenwirkungen betroffen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Allergie gegen beide Insektengifte und solchen mit Sensibilisierung gegen ein Gift bestand nicht (Chi Quadrat). Ebensowenig ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Für die folgenden Berechnungen wurden daher die klinischen Werte der verschiedenen Patienten gemeinsam verwendet.

Bei 36 von 94 (= 38 %) Patienten mit systemischen Nebenwirkungen kam es während der klinischen Hyposensibilisierung mehrfach zu Reaktionen vom höchsten bei ihnen beobachteten Schweregrad. Abbildung B beschreibt die Häufigkeit maximaler systemischer Reaktionen bei den Patienten.

Abbildung B: Häufigkeit maximaler systemischer Reaktionen während der Hyposensibilisierung



Die Dosis, bei der Patienten zum ersten Mal systemische Nebenwirkungen erlitten, variiert von 0,0001 μg bis 90 μg . Die meisten systemischen Erscheinungen traten zwischen 8 und 100 μg auf, mit einem absoluten Maximum bei 30 μg (siehe Abbildung C und D).

Abbildung C: Injizierte Giftdosis bei der ersten systemischen Reaktion vom maximalen Schweregrad

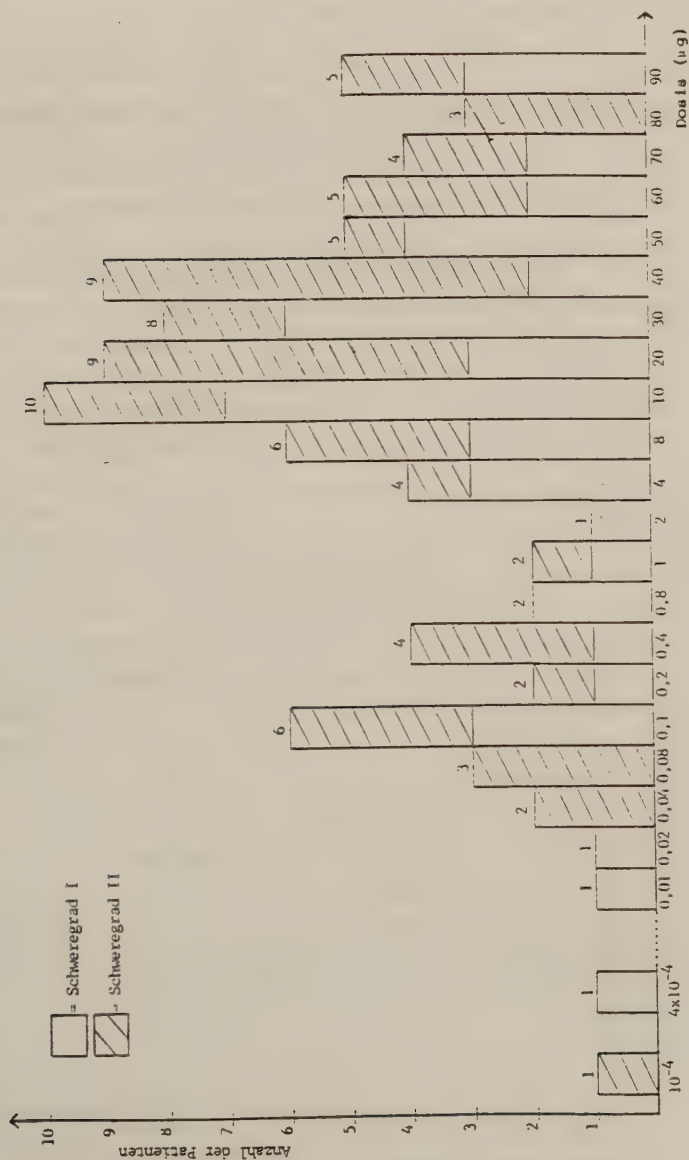
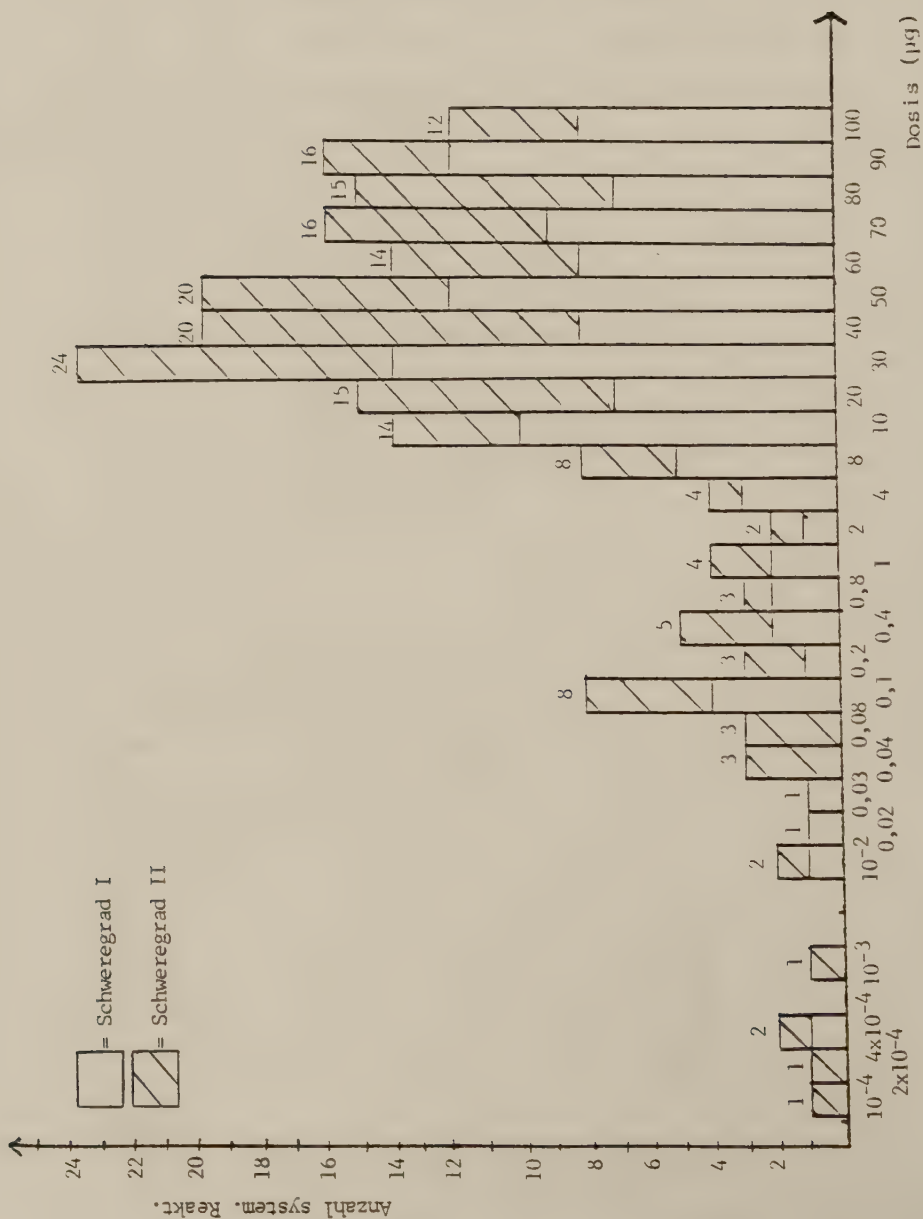


Abbildung D: Injizierte Giftdosis und Häufigkeit maximaler systemischer Nebenwirkungen



2. Verlauf bei Patienten mit positivem Hauttest auf inhalati- ve Allergene

Patienten, die bei den Hauttests mit inhalativen Allergenen mindestens +++ erzielten, reagierten tendenziell seltener systemisch (χ^2 Quadrat $p < 0,1$) als Personen, bei denen alle drei Hauttests negativ ausfielen. Ein Unterschied zwischen Patienten mit mindestens einem einfach positiven Hauttest und jenen mit negativen Hauttesten bestand nicht (χ^2 Quadrat n.s.) (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung und Hauttestreaktion auf inhalative Allergene

Reaktion	Hautteste negativ	mindestens ein positiver Hauttest*)	Summe der Hautteste mindestens +++
L	23(55%)	56(62%)	25(76%)
I	11(26%)	21(23%)	6(18%)
II	8(19%)	14(15%)	2(6%)
Summen	42(100%)	91(100%)	33(100%)
*) die Patienten mit +++ sind in dieser Gruppe enthalten			

3. Verlauf bei RAST-negativen Patienten

Von den 72 Patienten, bei denen zunächst keine spezifischen IgE-Antikörper nachgewiesen werden konnten, wurden vier gegen Bienengift, dreizehn gegen Wespengift und ein Patient gegen beide Gifte hyposensibilisiert. Ein Wespengiftallergiker war jener schon erwähnte Patient, der dreimal klinisch hyposensibilisiert wurde, weil es ambulant jeweils zu Reaktionen der Schweregrade II und III gekommen war. In 71 % waren die übrigen Hyposensibilisierungsbehandlungen von Lokalreaktionen begleitet (12 von 17), in 6 % von generalisierten Hautreaktionen (1 Patient) und in 23 % von Reaktionen vom Schweregrad II (4 Patienten). Die Patienten ohne primär nachweisbare spezifische IgE-Antikörper entsprachen in ihren Reaktionen grundsätzlich den Patienten mit positivem RAST.

Bei 11 von 14 Patienten dieser Gruppe waren bei der ersten RAST-Bestimmung nach der klinischen Hyposensibilisierung spezifische IgE-Antikörper nachweisbar (Tabelle 21). Bei zwei Wespengiftallergikern blieben mehrfache RAST-Untersuchungen negativ. Die Bestimmungen erfolgten bei dem ersten Patienten 14, 20, 23, 29, 34 und 40 Monate nach der klinischen Hyposensibilisierung, bei dem zweiten Patienten am letzten Tag der klinischen Hyposensibilisierung, nach einer Woche, nach 14 Wochen, nach 4, 11, 18, 23, 24, 29 und 40 Monaten.

Tabelle 21: Ergebnis der ersten RAST-Untersuchung nach Hypo-
sensibilisierung bei zuvor RAST-negativen
Patienten

Patient	HS gegen	Intervall von stationärer HS zu erster RAST-Bestimmung	RAST - Klasse	Intervall von Untersuchung zu letztem Stich (Mon.)
1	W	≤ 2 Wochen	1	3
2	W	≤ 2 Wochen	1	12
3	W	≤ 2 Wochen	0	8
4	W	≤ 2 Wochen	2	3
5	W	≤ 2 Wochen	2	2
6	W	≤ 2 Wochen	3	1
7	W	≤ 2 Wochen	1	2
8	W	10 Wochen	0	3
9	W	14 Monate	0	1
10	W	22 Monate	2	60
11	B	≤ 2 Wochen	1	5
12	B	≤ 2 Wochen	2	7
13	BW	5 Monate	B:1/W:2	12
14	B	≤ 2 Wochen	2	120

4. Zusammenhang von Ergebnissen der Erstuntersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung

a) Anamnese

Während der klinischen Hyposensibilisierung traten bei 242 von 280 (= 87%) behandelten Patienten mildere Reaktionen auf als die in der Anamnese angegebenen. Bei 34 Patienten (= 12 %) traten Nebenwirkungen vom gleichen Schweregrad auf, bei vier Patienten (= 1 %) Symptome höherer Schweregrade (vgl. Tabelle 22). Besonderheiten ergaben sich bei zwei Patienten: Bei einer der behandelten Personen kam es zu einer über 21 Tage anhaltenden Lokalreaktion; bei einer anderen, deren Reaktion während der Hyposensibilisierung stärker war als beim anamnestischen Ereignis, wurde kurze Zeit nach Beginn der Hyposensibilisierung während der Erhaltungstherapie eine Enzephalomyelitis disseminata diagnostiziert, so daß die Immuntherapie abgebrochen werden mußte.

Tabelle 22: Beziehung zwischen anamnestischem Schweregrad und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung

Nebenwirkung der Hyposensib.	L	I	II	III	Summe
Anamnestischer Schweregrad					
IV	2(50%)	2(50%)	Ø	Ø	4(100%)
III	44(52%)	15(18%)	24(29%)	1(1%)	84(100%)
II	98(64%)	30(19%)	26(17%)	Ø	154(100%)
I	27(73%)	6(16%)	4(11%)	Ø	37(100%)
L	1(100%)	Ø	Ø	Ø	1(100%)
Summe	172(60%)	53(19%)	54(20 %)	1(1%)	280(100%)

Im statistisch verwertbaren Teil von Tabelle 22 (anamnestische Schweregrade I - III) bleibt der Anteil der systemischen Nebenwirkungen vom Schweregrad I bei der Hyposensibilisierung konstant, während der Anteil der Nebenwirkungen vom Schweregrad II mit zunehmendem anamnestischen Schweregrad zunimmt. Patienten mit anamnestischem Schweregrad III erlitten signifikant häufiger (Chi Quadrat $p < 0,05$) systemische Nebenwirkungen als Personen mit anamnestischem Schweregrad I und tendenziell häufiger (Chi Quadrat $p < 0,1$) als Personen mit Schweregrad II in der Vorgeschichte. Der Unterschied zwischen Patienten mit den anamnestischen Schweregraden I und II war statistisch nicht bedeutend (Chi Quadrat $p > 0,2$).

b) Hauttest

Tabelle 23: Hauttestergebnis der ersten Untersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung

Hauttest	Nebenwirkungen bei der klinischen Behandlung							
	Bienengiftallergiker				Wespengiftallergiker			
	L	I	II	III	L	I	II	
Prick _{<1}	10(42%)	6(25%)	7(29%)	1(4%)	9(52%)	4(24%)	4(24%)	
Prick ₁₀	28(53%)	12(23%)	13(24%)	Ø	27(60%)	9(20%)	9(20%)	
Prick ₁₀₀	41(68%)	14(24%)	5(8%)	Ø	38(74%)	6(12%)	7(14%)	
Intracut.	16(72%)	1(5%)	5(23%)	Ø	7(58%)	2(17%)	3(25%)	
Prick _{<1} = Pricktest positiv bei weniger oder gleich 1 µg/ml IntraCut. = Intracutan-Testung positiv								

In Tabelle 23, die den Zusammenhang von Hauttestergebnis und Nebenwirkungsraten bei der klinischen Hyposensibilisierung darstellt, nimmt zwischen Pricktestschwellen von 100 und 1 µg/ml der Anteil der systemischen Nebenwirkungen mit zunehmender Hauttestreagibilität zu. Bienengiftallergiker, deren Pricktestschwelle bei 100 µg/ml lag, reagierten mit Reaktionen leichteren Schweregrades während der Hyposensibilisierung als Bienengiftallergiker, deren Hauttestschwelle bei 10 µg/ml lag (Student's T- Test $p < 0,05$); bei Wespengiftallergikern war der Unterschied nicht so deutlich ($p < 0,2$).

Zwischen den Patienten, die bei Pricktestung mit 10 µg/ml reagiert hatten, und denen, die bei noch niedrigeren Konzentrationen reagiert hatten, bestanden weder bei Bienen- noch bei Wespengiftallergikern Unterschiede ($p > 0,2$).

c) RAST

Signifikante Unterschiede der Nebenwirkungsraten von Patienten mit ursprünglich unterschiedlichen RAST-Werten bestanden nicht (Tabelle 24). Personen mit RAST-Klasse 4 und RAST-negative Patienten wiesen nahezu identische Nebenwirkungsraten auf. Auch nach Aufschlüsselung der RAST-Werte in Patienten mit positivem bzw. negativem Hauttest auf inhalative Allergene bestand keine Beziehung zwischen ursprünglichem RAST und Nebenwirkungsrate.

Tabelle 24: RAST-Ergebnis bei der Erstuntersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung

RAST bei Erstun- tersu- chung	Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der klinischen Behandlung							
	Bienengiftallergiker				Wespengiftallergiker			
	L	I	II	III	L	I	II	
0	3(50%)	1(17%)	2(33%)	Ø	11(58%)	5(26%)	3(16%)	
1	4(40%)	1(10%)	5(50%)	Ø	11(65%)	2(12%)	4(23%)	
2	42(67%)	11(17%)	9(14%)	1(2%)	32(64%)	10(20%)	8(16%)	
3	35(60%)	15(26%)	8(14%)	Ø	14(70%)	2(10%)	4(20%)	
4	11(48%)	6(26%)	6(26%)	Ø	9(64%)	2(14%)	3(21%)	

III. Therapiekontrolle

1. Stichprovokation

a) Klinischer Verlauf

aa) Verlauf beim Gesamtkollektiv

Bei 162 Patienten konnte eine Kontrolle des Therapieerfolges mittels einer Stichprovokation durchgeführt werden. Diese wurde bei 149 Patienten einmal, bei 11 Patienten zweimal und bei zwei Patienten dreimal durchgeführt, so daß die Daten von 177 Stichprovokationen vorliegen. Bei 39 von 177 Stichprovokationen (= 22 %) traten systemische Reaktionen auf (vgl. Tabelle 25). Ein Unterschied zwischen systemisch und lokal reagierenden Patienten bezüglich der Hyposensibilisierungsdauer bestand nicht. Die Stichprovokationen mit lokaler Reaktion erfolgten 21 - 56 Monate nach Abschluß der stationären Behandlungsphase, im Mittel nach 11 Monaten. Systemische Reaktionen traten 4 bis 28 Monate nach Therapieeinleitung auf, im Durchschnitt nach 10 Monaten.

Tabelle 25: Klinische Reaktionen bei 177 Stichprovokationen

Lokalreaktion	138	(78 %)
Schweregrad I	25	(14 %)
Schweregrad II	11	(6 %)
Schweregrad III	3	(2 %)
Summe	177	(100 %)

Ein Vergleich der Stichprovokationen bei Männern und Frauen - bei mehrfach durchgeführten Therapiekontrollen wurde nur die erste Reaktion berücksichtigt - zeigt, daß 19 von 78 (= 24 %) Männern systemisch reagierten, während 14 von 84 (= 17 %) Frauen unter generalisierten Erscheinungen litten. Der Unterschied ist nicht signifikant (Chi Quadrat $p > 0,2$).

bb) Alter und Verlauf der Stichprovokation

Patienten, die bei der ersten Stichprovokation lokal reagierten, waren statistisch nicht signifikant jünger als die systemisch reagierenden Patienten (Student's T-Test). Die Patienten jedoch, die Reaktionen der Schweregrade II und III erlitten, waren deutlich älter als Personen, deren Antwort auf den Stich in einer generalisierten Hautreaktion bestand (Student's T-Test $p < 0,05$) (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26: Alter und Verlauf der Stichprovokation

Reaktion	Durchschnittsalter	Anzahl d. Patienten
lokal	34,1 $\pm$ 1,3 Jahre	129
systemisch	37,4 $\pm$ 2,5 Jahre	32
SG I	33,4 $\pm$ 2,9 Jahre	20
SG II + III	44,3 $\pm$ 3,7 Jahre	12

cc) Hymenopterenart und Verlauf der Stichprovokation

Patienten, die mit Wespengift hyposensibilisiert wurden, reagierten bei der Stichprovokation tendenziell seltener (Chi Quadrat $p < 0,2$) systemisch als Patienten, die von Bienen gestochen wurden (vgl. Tabelle 27). Der Anteil der Patienten, die anamnestisch nur Lokalreaktionen und Schweregrad-I-Reaktionen erlitten hatten, war unter den stichprovozierten Wespengiftallergikern signifikant (Chi Quadrat $p < 0,01$) höher als unter den stichprovozierten Bienengiftallergikern.

Tabelle 27: Reaktionen bei der ersten Stichprovokation in Abhängigkeit vom Insektengift, mit dem hyposensibilisiert wurde

Reaktion	hyposensibilisiert mit Bienengift	hyposensibilisiert mit Wespengift	hyposensibilisiert mit Bienen- und Wespengift	
			B	W
L	69 (77 %)	59 (87 %)	2	1
I	15 (17 %)	4 (6 %)	Ø	1
II	5 (5 %)	3 (4 %)	1	Ø
III	1 (1 %)	2 (3%)	Ø	Ø
	90	68	3	2

Patienten mit Sensibilisierung gegen beide Gifte reagierten ähnlich wie Patienten mit Sensibilisierung gegen nur ein Gift.

dd) Hauttest auf inhalative Allergene und Stichprovokation

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens systemischer Reaktionen zwischen Patienten mit negativen Hauttesten auf inhalative Allergene (χ^2 square $p > 0,2$) und Patienten mit mindestens einfach positivem Pricktest gegen eines der Allergene (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Pricktest gegen inhalative Allergene und Verlauf der Stichprovokation

Reaktion	Hautteste negativ	mindestens ein einfach positiver Hauttest	Summe der Hauttestergebnisse mindestens +++
L	12 (67%)	31 (81%)	12 (86%)
I	4 (22%)	4 (11%)	14 (14%)
II	2 (11%)	2 (5%)	Ø
III	Ø	1 (3%)	Ø
Summen	18 (100%)	38 (100%)	14 (100%)
Patienten mit mindestens +++ sind bei Patienten mit mindestens einfach positivem Hauttest auch enthalten.			

Nach dem Student's T-Test reagierten Patienten, die in der Summe mindestens +++ in den drei Hauttesten erzielten, tendenziell mit Reaktionen leichteren Schweregrades ($p < 0,2$) als Patienten mit negativen Hauttesten. Der Unterschied zwischen Patienten mit negativen Hauttesten und jenen mit mindestens einem einfach positiven Hauttest war auch unter Berücksichtigung der Stärke der Reaktion (Student's T-Test) nicht signifikant.

ee) Verlauf bei ursprünglich RAST-negativen Patienten

Bei zehn der Patienten, bei denen bei der ersten Untersuchung keine spezifischen IgE-Antikörper im Serum nachweisbar waren, wurden insgesamt 14 Stichprovokationen vorgenommen. Sechs Patienten, von denen fünf mit Wespengift und einer mit Bienengift hyposensibilisiert worden waren, wurden nur einmal stichprovoziert und reagierten jeweils lokal. Die anderen vier Patienten wurden je zweimal gestochen; dabei kam es zu drei systemischen und fünf lokalen Reaktionen. Insgesamt kam es demnach bei 14 Stichen zu 11 Lokalreaktionen (= 79 %), zwei Reaktionen vom Schweregrad I (= 14 %) und einer vom Schweregrad II (= 7 %). Patienten dieser Gruppe unterschieden sich somit in ihrem klinischen Verhalten während der Stichprovokation nicht von den anderen Patienten.

ff) Verlauf bei mehrfach durchgeführten Stichprovokationen

Bei 11 Patienten wurde die Therapiekontrolle durch den Stich des lebenden Insekts zweimal, bei zwei Patienten dreimal durchgeführt. Gründe für mehrfache Stichprovokationen waren systemische Reaktionen bei der ersten Stichprovokation oder schlechte Verträglichkeit der ambulant verabreichten Giftinjektionen. Bei zwei Patienten, die bei der ersten Stichprovokation systemisch reagiert hatten, wurde die Erhaltungsdosis auf 150 µg Gift gesteigert. Bei einer zweiten Stichprovokation war bei beiden Patienten die Reaktion gebessert (siehe Tabelle 29). Bei einem Patienten verlief die erste Stichprovokation mit einer Lokalreaktion. Nach anaphylaktischen Reaktionen bei der weiteren Hyposensibilisierung wurde die Giftdosis auf 150 µg gesteigert. Dennoch reagierte der Patient bei der zweiten Stichprovokation mit einer Reaktion vom Schweregrad II (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Klinischer Verlauf bei mehrfach mit dem gleichen Insekt durchgeführter Stichprovokation

Patient	stechendes Insekt	Reaktion 1. Stich- provokation	Reaktion 2. Stich- provokation	Reaktion 3. Stich- provokation
1	Biene	II	L	L
2	Biene	I	I	
3	Biene	L	L	
4	Biene	I	L	
5*)	Biene	III	L	
6*)	Wespe	III	II	
7*)	Wespe	L	II	
8	Wespe	I	L	
9	Wespe	L	I	I
10	Wespe	II	I	
11	Wespe	II	L	
12	Wespe	L	I	

*) vor der zweiten Stichprovokation Steigerung der Erhaltungsdosis auf 150 µg

Ein Patient war gegen beide Insektengifte sensibilisiert, bei Stichprovokationen mit beiden Spezies reagierte er mit einer Lokalreaktion.

gg) Zusammenhang von Verlauf der klinischen Hyposensibilisierung und Symptomen bei der Stichprovokation

Personen, die während der klinischen Therapiephase unter Nebenwirkungen vom Schweregrad II litten, reagierten bei der Stichprovokation in 43 % der Fälle (12 von 28) systemisch. Patienten mit Reaktionen vom Schweregrad I bei der Hyposensibilisierung hatten bei der Stichprovokation in 28 % der Fälle (7 von 25) generalisierte Erscheinungen zu beklagen. Von 91 Patienten, die während der Einleitung der Therapie nur lokal reagiert hatten, waren bei der Stichprovokation 11 (= 12 %) von systemischen Reaktionen betroffen. Patienten, bei denen während der klinischen Therapieeinleitung keine systemischen Nebenwirkungen aufgetreten waren, reagierten bei der Stichprovokation signifikant seltener mit generalisierten Erscheinungen als Patienten, die Reaktionen vom Schweregrad II während der klinischen Hyposensibilisierung erlitten hatten (χ^2 Quadrat $p < 0,001$). Der Unterschied zu den Personen mit generalisierten Hauterscheinungen war gering ($p < 0,1$). Die beiden Gruppen mit systemischen Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung unterschieden sich nicht deutlich (vgl. Tabelle 30).

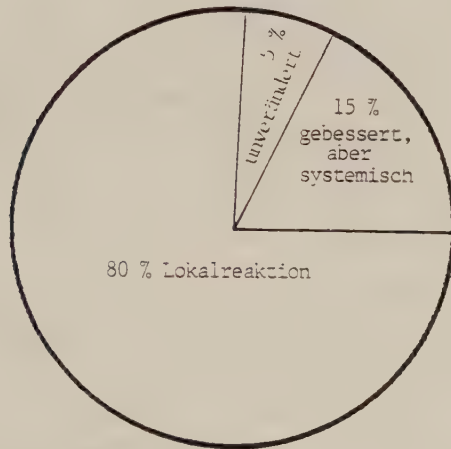
Tabelle 30: Klinisches Verhalten bei Hyposensibilisierung und Stichprovokation

	Symptome bei Stichprovokation				Summe
	L	I	II	III	
Symptome während d. Hyposensibilisierung	II 16(57%)	5(18%)	5(18%)	2(7%)	28(100%)
	I 18(72%)	3(12%)	4(16%)	Ø	25(100%)
	L 80(88%)	10(11%)	Ø	1(1%)	91(100%)
Summe	114	18	9	3	144

hh) Beziehung von anamnestischer Reaktion und Verlauf der Stichprovokation

Bei 159 Stichprovokationen - bei mehrfach erfolgten Therapiekontrollen wurde nur die erste berücksichtigt - hatten 149 Patienten eine gegenüber dem anamnestischen Geschehen gebesserte Reaktion. Da zwei Patienten mit anamnestischer Lokalreaktion hyposensibilisiert worden waren, war die Reaktion in 149 von 157 möglichen Fällen (= 95 %) gebessert. Bei 125 Patienten wurden bei der Stichprovokation nur Lokalreaktionen beobachtet (= 80 %). Kein Patient reagierte bei der Stichprovokation schlechter als vor der Therapie (siehe Abbildung E).

Abbildung E: Erfolgsquote der Hyposensibilisierungsbehandlung nach dem Verlauf der ersten Stichprovokation



Patienten mit den anamnestischen Schweregraden II (Chi square $p < 0,2$) und III (Chi square $p < 0,2$) erlitten bei der Stichprovokation tendenziell häufiger systemische Reaktionen als Personen, die anamnestisch lediglich generalisierte Hautreaktionen zu beklagen hatten. Ein Vergleich mit der Gruppe der Patienten, die vor der Therapie Reaktionen des Schweregrades IV erlitten hatten, war wegen der geringen Anzahl dieser Patienten nicht sinnvoll.

Durch Umwandlung der Schweregrade der Reaktionen in Zahlenwerte (Lokalreaktion = 0; Schweregrad I = 1; Schweregrad II = 2; Schweregrad III = 3; Schweregrad IV = 4) kann die Stärke der Reaktion bei der Stichprovokation statistisch berücksich-

sichtigt werden. Mit dem Student's T-Test kann so berechnet werden, daß Patienten, die ursprünglich generalisierte Hautreaktionen beklagten, bei der Stichprovokation tendenziell besser reagierten als Patienten, die vor der Therapie mit Schweregrad II ($p < 0,1$) reagiert hatten. Patienten, die in der Anamnese Schweregrad-III-Reaktionen erlitten hatten, reagierten bei der Stichprovokation tendenziell schlechter als Patienten mit anamnestischem Schweregrad II ($p < 0,2$) und signifikant schlechter ($p < 0,05$) als Personen mit generalisierten Hautreaktionen in der Vorgeschichte (siehe Tabellen 31 und 31 a).

Tabelle 31: Zusammenhang von anamnestisch erlebter Reaktion und Symptomen bei der Stichprovokation

Reaktion bei der Stichprovokation	L	I	II	III	Summe
Anamnestischer Schweregrad					
IV	4(80%)	ø	1(20%)	ø	5(100%)
III	40(75%)	6(11%)	4(8%)	3(6%)	53(100%)
II	61(78%)	13(17%)	4(5%)	ø	78(100%)
I	20(95%)	1(5%)	ø	ø	21(100%)
L	2(100%)	ø	ø	ø	2(100%)
Summe	127(80%)	20(12%)	9(6%)	3(2%)	159(100%)

Tabelle 31 a: Mittlerer Schweregrad bei der Stichprovokation
in Abhängigkeit von der Stärke der anamnestischen Reaktion

Anamnestische Reaktion	mittlerer Schweregrad bei der Stichprovokation	Anzahl d. Patienten
I	0,048 $\pm$ 0,048	21
II	0,269 $\pm$ 0,062	78
III	0,434 $\pm$ 0,119	53

58 (= 37 %) von 159 Patienten, bei denen die Stichprovokation durchgeführt wurde, hatten vor Therapiebeginn Reaktionen der Schweregrade III und IV erlitten; bei der Stichprovokation beklagten noch 2 % der Patienten so schwere Erscheinungen (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Relative Häufigkeit der Reaktionen in Anamnese und bei Stichprovokation

Reaktion	Anamnese	Stichprovokation
IV	5(3%)	0
III	53(34%)	3(2%)
II	78(49%)	9(6%)
I	21(13%)	20(12%)
L	2(1%)	127(80%)
Summe	159(100%)	159(100%)

b) RAST

Vor der Stichprovokation wurden bei einem Großteil der Patienten spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und/oder Wespengift im Serum kontrolliert. Es konnten dabei tendenzielle Unterschiede von spezifischen IgE-Antikörpern bei "geschützten" und bei "nicht geschützten" Personen festgestellt werden (vgl. Tabelle 33).

Tabelle 33: Stichprovokation: Vergleich der RAST-Werte bei Patienten mit lokaler und systemischer Reaktion

	Bienengiftaller- giker	Wespengiftaller- giker
durchschnittliche RAST-Werte bei Lokalreaktion	$2,08 \pm 0,89$	$1,62 \pm 1,28$
Anzahl der Patien- ten mit Lokalreak- tion	41	21
durchschnittliche RAST-Werte bei system. Reaktion	$2,44 \pm 0,63$	$3,00 \pm 1,00$
Anzahl der Patien- ten mit systemi- scher Reaktion	15	3
P	$< 0,2$	$< 0,1$

Der Verlauf der RAST-Werte von der ersten Untersuchung bis zur Stichprovokation ließ keine Unterschiede zwischen bei der Stichprovokation lokal und systemisch reagierenden Patienten erkennen. Bei lokal reagierenden Patienten war der RAST nicht öfter abgesunken als bei der anderen Gruppe.

2. Akzidentelle Stiche

31 Patienten berichteten bei Kontrolluntersuchungen über 39 Hymenopterenstiche, die nach der ersten Untersuchung unabsichtlich erfolgt waren.

a) Stiche bei behandelten Patienten

Personen, die gegen Bienengift hyposensibilisiert worden waren, wurden 18 Mal von Bienen gestochen. Dabei kam es zu

12 Lokalreaktionen (67 %),

3 generalisierten Hautreaktionen (17 %),

2 Reaktionen vom Schweregrad II (11 %).

und zu 1 Reaktion vom Schweregrad III (5 %).

Wespenstiche lösten bei Wespengiftallergikern

9 Lokalreaktionen (90 %)

und 1 Reaktion vom Schweregrad II (10 %)

aus. Ein Patient mit Lokalreaktion war dabei gleichzeitig

von drei Wespen gestochen worden.

Patienten mit Sensibilisierung gegen beide Gifte wurden drei Mal gestochen mit folgendem Ergebnis:

2 Lokalreaktionen (67 %)

1 Reaktion vom Schweregrad II (33 %)

Die Therapiedauer war bei den beim akzidentellen Stich systemisch reagierenden Patienten mit 6,9 ± 1,4 Monaten tendenziell kürzer als bei den lokal reagierenden Patienten (14,6 ± 2,9 Monate) (Student's T-Test $p < 0,2$).

b) Stiche durch Insekten der Gattung, gegen die die Patienten nicht sensibilisiert waren

Ein Bienengiftallergiker wurde von einer Wespe gestochen, ein Wespengiftallergiker von einer Biene. Beide reagierten mit einer Lokalreaktion.

Die zehnjährige Tochter eines Imkerehepaares, die häufig systemische Reaktionen vom maximalen Schweregrad II bei Bienenstichen gehabt hatte, wurde sieben Monate nach Beginn der Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienengift von einer Wespe gestochen und reagierte mit einer generalisierten Hautreaktion. Bei der ersten Untersuchung hatte sie im Pricktest bei 10 µg/ml Wespengift reagiert, spezifische Antikörper der RAST-Klasse 4 gegen Wespengift waren nachweisbar gewesen. Die Gesamt-IgE-Serumkonzentration hatte 261 kU/l betragen. Atopische Erkrankungen bei der Patientin oder nahen Verwandten waren nicht bekannt.

c) Stiche bei nicht behandelten Patienten

Drei Stiche bei zwei nicht behandelten Bienengiftallergikern
und zwei Stiche bei gegenüber Wespengift sensiblen Personen
lösten keine generalisierten Erscheinungen aus.

DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die Diagnose einer Hymenopterengiftallergie und die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierungsbehandlung immer individuell zu stellen sind, da Variablen wie Expositionsrisiko, anamnestischer Schweregrad, Alter und atopische Veranlagung des Patienten sowie Hauttest und RAST zu berücksichtigen sind und zum Teil auch gegenseitig interferieren.

Die zur Indikationsstellung der Immuntherapie herangezogenen Variablen haben unterschiedliche Bedeutung für den Verlauf der Hyposensibilisierung und das Ergebnis der Stichprovokation.

I. Diagnose

1. Expositionsrisiko

Bei der Anamneseerhebung bezeichneten sich 28 % der befragten Patienten als besonders gefährdet, von Hymenopteren gestochen zu werden. Urbanek (108, 109) berichtet von einem Anteil der Patienten mit erhöhtem Expositionsrisiko in seinem Patientenkollektiv von fast 50 %. Da er nahezu ausschließlich Kinder untersuchte und wahrscheinlich mehrere Stiche bis zum Auftreten einer allergischen Reaktion erfor-

derlich sind, ist zu vermuten, daß Kinder hauptsächlich bei erhöhtem Expositionsrisiko erkranken. Die Aussagen zum Risiko sind sicher von der Ausführlichkeit der Anamneseerhebung ebenso abhängig wie von der subjektiven Einschätzung des Patienten. Obwohl mehrfache systemische Reaktionen bei den Patienten häufiger vorkommen, die ein erhöhtes Expositionsrisiko angaben, sollte ein negiertes Risiko keinen Einfluß auf die Frage nach der Indikation einer Hyposensibilisierung haben.

Unter den Patienten mit angeblich geringem Risiko finden sich solche, die mehrfach innerhalb eines Jahres systemisch reagiert hatten, ebenso wie solche, die öfter als fünf Mal unter generalisierten Erscheinungen litten.

Von einer gewissen Unkenntnis oder Verdrängung der Gefahr durch die Patienten muß sicher ausgegangen werden. Gestützt wird diese Annahme auch durch das oftmals lange Zeitintervall zwischen anaphylaktischer Reaktion und erstmaligem Aufsuchen der Klinik.

2. Schweregrad und Häufigkeit systemischer Reaktionen

Mit zunehmendem maximalen Schweregrad nimmt die Anzahl erlittener systemischer Reaktionen pro Person zu. Vermutlich wirken die Stiche der Insekten, wenn sie in ungünstigen Zeitabständen erfolgen wie Boosterinjektionen, so daß der Sensibilisierungsgrad der Patienten steigt.

Urbanek (109) und das Insect Allergy Committee (45) beobachteten eine mit der Zahl der Stiche zunehmende Symptomatik und stehen damit in Einklang mit dieser These.

3. Schweregrad und Alter bei der ersten anaphylaktischen Reaktion

Mit zunehmendem erlittenen Schweregrad nahm das Durchschnittsalter der Patienten bei ihrer ersten allergischen Reaktion auf Hymenopterenstiche zu.

Ursächlich denkbar ist auch hier die Möglichkeit häufiger Boosterungen, wobei der Sensibilisierungsgrad erst spät die Schwelle zur generalisierten Reaktion erreichen würde. Weiter kommt eine stärkere somato-psycho-somatische Rückkopplung beim älteren Menschen in Betracht. Wir vermuten, daß der ältere Mensch wegen der geringeren Anpassungsfähigkeit des Organismus auf gleiche Mediatorfreisetzung stärker reagiert als der jüngere. H. Mueller schreibt (64), daß die Sensibilisierung mit der Zeit auch ohne interkurrente Stiche zunehme; eine Aussage, die gut mit unserer Hypothese in Einklang steht. Maucher (59) fand ebenfalls eine Zunahme des Schweregrades mit steigendem Alter.

Letztlich bleibt die Ursache der stärkeren Reagibilität des älteren Menschen ungeklärt, doch erscheint es für die Indikationsstellung der Hyposensibilisierungsbehandlung wichtig,

das Alter der Patienten zu beachten, da bei Kindern hohe Selbstheilungsraten beobachtet wurden (90), die Behandlung eventuell lebenslang durchgeführt werden muß und bei häufig Bienengift exponierten Personen Veränderungen der Harnbefunde beobachtet wurden (118). Ein häufigeres Vorkommen von Autoimmunerkrankungen nach Hyposensibilisierung wurde diskutiert (113 A).

4. Relativer Anteil der Atopiker unter den Hymenopterengiftallergikern

Die Angaben über den Anteil der Atopiker unter den Hymenopterengiftallergikern in der Literatur liegen zwischen 13 % und 66 % (siehe Tabelle 34). Die in Tabelle 34 dargestellten Ergebnisse sind nicht ohne Einschränkungen miteinander vergleichbar, da sie z.B. hinsichtlich der Definition der Allergie, Definition der Atopie (siehe Tabelle 34) und Alter der Patienten sehr große Unterschiede aufweisen. Dadurch erklären sich zum Teil die erheblich differierenden Ergebnisse.

Unsere Kriterien der eindeutig positiven Atopieanamnese stimmen weitestgehend mit den Kriterien von Settignano (95, 97, 98) überein. Der Anteil der Atopiker liegt bei Settignano im gleichen Prozentbereich wie bei unserer Untersuchung (25 %). Der Anteil der Atopiker am Patientenkollektiv über-

steigt wahrscheinlich 25 %, da als sicher positive Anamnese nur saisonale Rhinitis und Asthma bronchiale akzeptiert wurde. Auch wenn Personen mit intrinsic asthma eventuell zu den Atopikern gezählt wurden, verbirgt sich hinter den 25 % "fraglich atopischen Patienten" sicher noch eine größere Zahl von atopischen Personen.

Tabelle 34: Anteil der Atopiker unter den Hymenopterengift-allergikern in verschiedenen Untersuchungen

Literatur	Jahr	Zahl der Patienten	als Hinweis auf Atopie gewertet	Anteil d. Atopiker
95	1972	2964	EA:A,P	13 %
98	1979	587	EA:A,Ra	22 %
97	1979	442	EA:A,Ra	27 %
35	1971	1836	EA:A,Ra	36 %
7	1982	250	EA:A,P,aD	41 %
62	1979	34	EA:A,P,E	47 %
16	1980	44	EA:A,P,U,E	25 %
45	1965	2606	EA:A,P, "other specific evidence"	27 %
108	1980		erhöhtes IgE	23 %
59	1981	11	IgE 100 kU/l	64 %
16	1980	24	HT gegen 4 Allergene	13 %
62	1979	34	RAST: Gras, Milbe, Katze	44 %
92	1970	41	EA oder FA:A,P oder HT gegen inhalative und Nahrungsmittelallergene	66 %
55	1983	3202	ohne Definition	31 %

Abkürzungen: EA: Eigenanamnese, FA: Familienanamnese,
A: Asthma, P: Pollinosis, Ra: Rhinitis allergica, aD: atopische Dermatitis, E: Ekzem, HT: Hauttest

"Sichere atopische Personen" und "fragliche Atopiker" machen zusammen 51 % der Hymenopterengiftallergiker unseres Patientengutes aus. Miyachi (62) fand mit ähnlichen Kriterien einen etwa gleich hohen Anteil von Atopikern. Bei Chipps (16) ist der Anteil der Atopiker trotz ähnlicher Kriterien weit aus geringer. Da Chipps lediglich Kinder untersuchte, kann vermutet werden, daß bei einem Teil seiner Patienten atopische Manifestationen erst noch auftreten werden.

48 % unserer Patienten wiesen bei der Erstuntersuchung Gesamt-IgE-Serumkonzentrationen ≥ 100 kU/l auf. Dieser Wert liegt deutlich über den von Urbanek (108) gefundenen 33 %. Da Urbanek nahezu ausschließlich Kinder untersuchte, die Gesamt-IgE-Serumkonzentration zumindest bei gesunden Kindern mit dem Alter aber ansteigt (47 A), erklärt das unterschiedliche Alter der Patienten den Unterschied. Maucher (59) untersuchte die Sera von nur 11 Patienten; ein statistischer Vergleich ihrer Ergebnisse mit dieser Arbeit ist kaum sinnvoll.

Atopiker haben besonders häufig positive Hautteste gegen Katzenhaar, Hausstaubmilbe und Gräserpollen (10). Einen mindestens einfach positiven Hauttest gegen mindestens eines der drei Allergene hatten 53 % unserer Patienten und können somit als Atopiker angesehen werden. Miyachi (62) fand mit dem RAST gegen die gleichen Allergene in seinem Patientenkollektiv 44 % Atopiker - ein durchaus vergleich-

bares Ergebnis. Chipps (16) sah bei 13 % seiner Patienten positive Hautteste gegen zumindest eines von vier inhalativen Allergenen. Die Tatsache, daß Chipps nur Kinder untersuchte, könnte für diesen geringen Prozentsatz verantwortlich sein.

5. Welche Aussagekraft hat der Hauttest mit Hymenopterengiften?

Während einige Autoren der Hauttestung hohe diagnostische Aussagekraft zuschreiben (42, 64, 102, 117, 120), teilweise auch für eine erst zukünftig sich klinisch manifestierende Allergie (35), wird von anderen Forschern betont, daß Hauttestergebnis und Verlauf einer Insektenstichreaktion nicht korrelieren, bzw. Hautteste häufig falsch positiv oder falsch negativ sind (44). Besonders Hautteste mit den Giftkonzentrationen, die nach dem angewandten Indikationsschema einen Punkt ergeben (Pricktestung mit 100 µg/ml, Intrakutantestung mit 1 bzw. 10 µg/ml), sollen häufig wegen der Toxizität der Gifte positiv ausfallen.

63 % der Bienengiftallergiker reagierten im Hauttest mit Wespengift positiv; umgekehrt reagierten 50 % der Wespengiftallergiker auf Bienengift positiv. Nur 3 von 368 Patienten wurden mit dem "falschen" Gift mit einer Konzentration von 10 µg/ml intrakutan getestet und rea-

gierten dabei negativ. Folglich sind entweder Kreuzallergien zwischen Bienen- und Wespengift sehr häufig, oder die Toxizität der Gifte ruft die Hautreaktion hervor; eventuell treffen beide Möglichkeiten zu. Da Bienengiftallergiker signifikant häufiger als Wespengiftallergiker mit dem "falschen" Insektengift reagieren, ist es möglich, daß Prickteste mit 100 µg/ml und Intrakutanteste mit 1 bzw. 10 µg/ml falsch positive Ergebnisse liefern, und daß Wespengift eine größere Hauttoxizität als Bienengift besitzt.

Bienengiftallergiker, die im Pricktest mit Bienengift bei Konzentrationen ≤ 10 µg/ml reagiert hatten, beklagten signifikant häufiger ($p < 0,01$) systemische Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung als Personen, die erst bei 100 µg/ml bzw. bei den Intrakutantests reagiert hatten. Bei Wespengiftallergikern war der Unterschied nur tendenziell ($p > 0,1$). Dieses Ergebnis könnte so interpretiert werden, daß sogar Pricktestkonzentrationen von 10 µg/ml Wespengift noch toxische Reaktionen hervorrufen können.

Lineare Korrelationen zwischen Hauttestschwellenkonzentrationen und der Zeitdauer zwischen der letzten systemischen Reaktion und der Hauttestung bestanden weder bei Bienen- noch bei Wespengiftallergikern. Das bedeutet, daß die Sensibilisierung, gemessen am Hauttestschwellenwert über mehrere Monate, keine eindeutigen Veränderungen erfährt, sondern durch Antikörperverbrauch, Boosterung und anschließenden

allmählichen Rückgang des Sensibilisierungsgrades Schwankungen der Empfindlichkeit auftreten, die nicht linearen mathematischen Kurven entsprechen, aber möglicherweise dennoch gesetzmäßig ablaufen können. Eine Längsschnittuntersuchung nicht therapierter Patienten könnte eventuell helfen, den natürlichen Verlauf der Hauttestreagibilität zu klären.

6. Aussagekraft des RAST

Korrelationen zwischen Schweregrad der anamnestischen Reaktion und RAST-Werten konnten wir in unserer Untersuchung nicht nachweisen; dieses Ergebnis stimmt mit den Aussagen der meisten Autoren überein (33, 59, 69, 102, 109). Bienen- giftallergiker wiesen bei gleicher klinischer Ausprägung im Durchschnitt höhere RAST-Klassen auf als Wespengiftallergiker. Da bienengiftallergische und wespengiftallergische Patienten gleich häufig atopische Vorgeschichten und positive Hautteste auf inhalative Allergene hatten, Bienengiftallergiker aber signifikant höhere Gesamt-IgE-Serumkonzentrationen aufwiesen, ist zu vermuten, daß die Differenz der Gesamt-IgE-Konzentrationen von Bienen- und Wespengiftallergikern auf höhere spezifische IgE-Konzentrationen der Bienen- giftallergiker zurückzuführen ist.

Trotz eindeutiger anaphylaktischer Reaktionen auf Hymenopterenstiche waren bei einem Teil der Patienten keine spezifi-

schen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift nachweisbar; eine Beobachtung, die auch schon von Georgitis (21), Maucher (59) und Reisman (76) beschrieben wurde. Yunginger (118) fand im Serum von nicht allergisch reagierenden Imkern spezifische IgE-Antikörper. Hoffman (39) und Urbanek (108) wiesen im Serum von Atopikern, die noch nie anaphylaktisch auf Hymenopterenstiche reagiert hatten, spezifische IgE-Antikörper nach.

Die unterschiedliche Häufigkeit atopischer Krankengeschichten (25 %) und positiver Hautteste auf inhalative Allergene (53 %) in unserem Patientenkollektiv legt den Schluß nahe, daß Atopiker in vielen Fällen trotz immunologisch nachweisbarer Sensibilisierung bei Allergenexposition häufig nicht manifest allergisch reagieren. Obwohl natürlich ein Unterschied zwischen örtlich respiratorischer und systemischer Allergenexposition besteht, vermuten wir, daß bei Atopikern positive RAST-Ergebnisse ohne klinisches Korrelat im Sinne von Hoffman (39) und Urbanek (108) vorkommen können.

37 % der Personen mit Allergie gegen Bienengift oder Wespengift hatten nachweisbare spezifische Antikörper gegen das Gift, gegen das sie nicht klinisch sensibilisiert waren. In der Literatur finden sich Hinweise auf Kreuzreaktionen gegen Bienen- und Wespengift (39, 81). Diese Kreuzreaktionen könnten für einen Teil der positiven RAST-Werte mit dem falschen Gift verantwortlich sein.

Wegen der fehlenden Korrelation von anamnestischem Schweregrad und RAST-Werten sowie wegen der relativ häufigen falsch negativen und der zu vermutenden falsch positiven RAST-Untersuchungen ist die diagnostische Bedeutung der RAST-Werte möglicherweise eingeschränkt.

Da sich eine negative Korrelation zwischen RAST-Werten und der Dauer des Intervalls von der letzten systemischen Reaktion zur Untersuchung fand, nimmt die "serologische Sensibilisierung" mit der Zeit ab.

7. RAST-negative Patienten

Reisman (79) schreibt, daß hymenopterengiftspezifische IgE-Serumkonzentrationen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abnehmen. Es ist denkbar, daß es bei Patienten, bei denen anfangs keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Insektengift nachgewiesen werden konnten, zu einer schnellen Abnahme der Serumkonzentration von spezifischem IgE gekommen war. RAST-negative Patienten sind seltener Atopiker als Patienten mit positivem RAST. Es ist wahrscheinlich, daß bei ihnen der RAST auch nach einer Boosterung schwächer positiv als bei der atopischen Mehrzahl der Patienten ist.

Während die Mehrzahl der RAST-positiven Patienten gegen Bienenngift sensibilisiert war, war der Großteil der RAST-negativen Patienten gegen Wespengift sensibilisiert. Wespen-

gift führt zu einem geringeren Anstieg der spezifischen IgE-Antikörper als Bienengift. Möglicherweise ist bei RAST-negativen Patienten die spezifische Antikörperkonzentration so gering, daß sie von der relativ unsensiblen RAST-Bestimmung in Klassen nicht erfaßt wird. Weitere Möglichkeiten für negative RAST-Ergebnisse bei eindeutiger anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterengifte sind eine von Reisman (76) in Erwägung gezogene Reaktion auf nicht-immunologischer Basis, etwa im Sinn der Idiosynkrasie (10), eine allergische Reaktion, die nicht durch IgE vermittelt wird, oder eine Blockierung der Rezeptoren beim RAST durch andere im Serum enthaltene Partikel, so daß die IgE-Antikörper sich nicht an das Antigen binden können. Eine Erklärung der pathophysiologischen Vorgänge bei den Patienten ohne nachweisbare spezifische IgE-Antikörper steht noch aus.

II. Klinische Hyposensibilisierung

1. Nebenwirkungsraten

Bei 274 klinischen Hyposensibilisierungen traten systemische Nebenwirkungen in 38 % der Fälle auf. Tabelle 35 gibt die Nebenwirkungsraten wieder, die in der Fachliteratur aufgeführt werden.

Tabelle 35: Systemische Nebenwirkungsraten verschiedener Untersuchungen

Literatur	Jahr	Anzahl d. Patienten	Erhaltungsdosis erreicht nach	Anteil der Nebenwirkungen
74	1980	22	?	0 %
15	1979	46	6 Wochen	2 %*)
71	1984	52	3 Tagen	2 %
84A	1982	42	6 Monaten	2 %
16	1980	44	6 Monaten	6 %
61	1980	82	?	6 %
55	1983	3202	?	10 %
15	1979	?	6 Wochen	16 %**)
87	1981	300	6 Wochen	16 %
25	1980	64	7, 11, 15 Wochen	16 %
52	1979	300	6 Wochen	17 %
59	1981	35	9 Tagen	29 %
67	1979	31	9 Tagen	39 %
119	1979	20	?	55 %
105	1978	11	9 Tagen	64 %
*) nur Kinder **) nur Erwachsene				

Die großen Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens systemischer Nebenwirkungen erklären sich durch unterschiedliche Struktur der Patientengruppen bezüglich diagnostischer Kriterien, anamnestischem Schweregrad, Art der Indikationsstellung, Altersstruktur und durch unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Hyposensibilisierung (siehe Tabelle 35).

Nataf (71) beobachtete bei seinem 3-Tages-Programm mit 20 Injektionen am ersten Tag nur 2 % systemische Nebenwirkungen. Golden (25), der verschiedene Vorgehensweisen selbst untersuchte, sah bei 16 % seiner Patienten systemische Nebenwirkungen, unabhängig vom Verfahren. Allerdings beklagten Patienten mit langsamerer Steigerung mehr systemische Reaktionen pro Person.

Die Mehrzahl der Autoren erzielte mit ambulanter Steigerung im Verlauf von sechs Wochen bis sechs Monaten geringere Nebenwirkungsraten als die Forscher, die eine schnelle, stationär durchgeführte Therapieeinleitung wählten - möglicherweise wegen schlechterer Erfassung von Nebenwirkungen. Die bessere Überwachung der Patienten und das geringere Risiko eines interkurrenten Stichts bei der stationären Schnellhyposensibilisierung sind Vorteile der von Maucher (59), U. Müller (67), Urbanek (105) und uns praktizierten Vorgehensweise.

2. Injizierte Giftdosis und systemische Nebenwirkungen

Systemische Nebenwirkungen traten in der Untersuchung von U. Müller (67) hauptsächlich bei Injektionen von 100 µg Gift auf, während Golden (25) generalisierte Erscheinungen vor allem in der Frühphase der Behandlung, bei Giftmengen, die geringer als 25 µg sind, beobachtete. Golden schreibt, daß

es bei der Injektion von 50 µg Gift zum größten Anstieg "blockierender Antikörper" komme, und erklärt damit das seltenere Vorkommen anaphylaktischer Reaktionen nach Erreichen dieser Schwelle. Diese These stimmt mit unseren Beobachtungen nicht überein. Wir stellten zwar zwischen 2 und 40 µg eine Zunahme und anschließend eine Abnahme neu auftretender systemischer Reaktionen fest, aber da systemische Reaktionen häufig mehrfach auftraten, war die absolute Zahl von anaphylaktischen Ereignissen im Bereich von 10 bis 100 µg am höchsten. Der absolute Spitzenwert systemischer Nebenwirkungen lag in unserer Untersuchung zwar bei 30 µg, wegen der hohen Zahl von Nebenwirkungen bis 100 µg besteht aber keine Übereinstimmung zwischen Goldens und unseren Ergebnissen. Der Schweregrad der Nebenwirkung wies keinen Zusammenhang mit der injizierten Giftdosis auf.

3. Zusammenhang von Ergebnissen der ersten Untersuchung und Verlauf der klinischen Hyposensibilisierung

In der Regel wird die Hyposensibilisierungsbehandlung wenige Tage bis Wochen nach Indikationsstellung begonnen. Geht man davon aus, daß sich spezifische IgE-Antikörperkonzentrationen und Hauttestergebnisse über so kurze Zeiträume nicht wesentlich ändern, dann kann durch die Beziehung von Untersuchungsdaten zu Nebenwirkungsraten mit Einschränkungen auf

die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für das Risiko anaphylaktischer Reaktionen während der Hyposensibilisierungsbehandlung geschlossen werden.

a) Anamnese

Es konnte gezeigt werden, daß der maximale Schweregrad der anamnestischen Reaktion Bedeutung besitzt für das Risiko systemischer Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung. Nebenwirkungen des Schweregrades II während der Hyposensibilisierung nehmen mit steigendem anamnestischen Schweregrad zu; generalisierte Hautreaktionen treten während der Hyposensibilisierungsbehandlung unabhängig von der Stärke der ursprünglichen Reaktion auf. Maucher (59) sieht ebenfalls eine Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom anamnestischen Schweregrad, während Golden (25) behauptet, daß die Nebenwirkungsrate unabhängig vom anamnestischen Geschehen sei. Vier Patienten erlitten während der Hyposensibilisierungsbehandlung Reaktionen vom Schweregrad II und hatten anamnestisch lediglich generalisierte Hautreaktionen erlebt. Bei einem dieser Patienten mußte nach kurzer Zeit die Behandlung abgebrochen werden, da eine Encephalomyelitis disseminata diagnostiziert wurde. Bousquet (7) beschreibt bei drei Imkern, die nie allergisch auf Insektenstiche reagiert hatten, ein vorübergehendes Auftreten einer Anaphylaxie nach körper-

lichen Straßsituationen (Operation, Gelbfieberimpfung). Möglicherweise bestand bei allen Patienten, die während der Hyposensibilisierung schlechter reagierten als zuvor, zum Zeitpunkt der Hyposensibilisierung ein "Fokus", der eine "Irritation" des Immunsystems auslöste. Bousquets Beobachtung läßt es sinnvoll erscheinen, bei Patienten, die die Hyposensibilisierung schlecht vertragen oder bei denen während der Erhaltungstherapie die Verträglichkeit der Injektionen plötzlich abnimmt, nach einer Ursache zu forschen. Außerdem ist eine Suche nach Schilddrüsenfunktionsstörungen zu empfehlen (72 A).

b) Hauttest mit Hymenopterengiften

Bei mit Bienengift hyposensibilisierten Patienten nimmt mit sinkender Hauttestschwelle die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen vom Schweregrad II zu, während der Anteil der generalisierten Hautreaktionen von der Pricktestschwellenkonzentration unabhängig ist. Bei Patienten, die mit Wespengift hyposensibilisiert wurden, nehmen mit steigender Pricktestreagibilität sowohl die Nebenwirkungen vom Schweregrad I als auch vom Schweregrad II zu. Die Unterschiede sind insgesamt nicht so deutlich wie bei den Bienengiftallergikern. Möglicherweise sind, wie schon erwähnt, im Hauttest Giftkonzentrationen von 10 µg/ml Wespengift toxisch, während Bie-

nengift erst bei höheren Konzentrationen toxische Reaktionen auslöst. Das könnte erklären, warum Patienten, die bei 100 µg/ml im Pricktest positiv reagierten, bei Bienengiftallergikern während der Hyposensibilisierung signifikant bessere Verträglichkeit aufwiesen als Patienten, deren Hauttestschwelle bei 10 µg/ml lag, bei Wespengiftallergikern der Unterschied aber nur gering war.

c) RAST

Wie gezeigt wurde, besitzen RAST-Werte der Erstuntersuchung keinen Aussagewert im Hinblick auf Nebenwirkungen der Hyposensibilisierungsbehandlung. Möglicherweise wird die prognostische Wertigkeit des RAST dadurch "maskiert", daß Patienten mit unterschiedlichen anamnestischen Schweregraden und unterschiedlichen Hauttestschwellenwerten in Tabelle 24 aufgeführt sind. Dies würde allerdings implizieren, daß anamnestischer Schweregrad und Hauttestergebnis prognostisch für den Verlauf der Hyposensibilisierung größere Bedeutung als der RAST haben, da die Abhängigkeit von anamnestischen Daten und vom Hauttestergebnis sich nicht durch andere Faktoren "maskieren" läßt. Patienten mit negativen RAST-Werten bei der Erstuntersuchung verhielten sich bei der Hyposensibilisierungsbehandlung nicht anders als RAST-positive Patienten. Da der Hauttest bei der Erstuntersuchung

und die ersten Injektionen während der Hyposensibilisierung möglicherweise als Boosterungen der Hymenopterengiftallergie aufgefaßt werden können, kann eine anaphylaktische Reaktion während der Hyposensibilisierung bei einem ursprünglich RAST-negativen Patienten nicht unbedingt als Reaktion bei einem Patienten ohne spezifische IgE-Antikörper interpretiert werden. Georgitis (21) beobachtete bei 16 Hymenopterenstichen bei RAST-negativen, nicht behandelten Patienten fünf (= 31 %) systemische Reaktionen. Da diesen Stichen keine Booster-Injektionen vorausgegangen waren, muß der Schluß gezogen werden, daß negative RAST-Werte keinen großen Vorhersagewert für das Verhalten bei zukünftigen Stichen besitzen. Natürlich bestehen große Unterschiede zwischen einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit subkutan verabreichten, langsam ansteigenden Giftkonzentrationen und einem Insektenstich, bei dem ca. 50 µg Gift (52) plötzlich intracutan appliziert werden. Dennoch kann wohl als These formuliert werden, daß Vorgeschichte und Hauttest für das Verhalten bei einem zukünftigen Stich größeren prognostischen Wert besitzen als der RAST.

d) Hauttest auf inhalative Allergene

Patienten, die im Hauttest gegen Katzen-, Hausstaubmilben- und Gräserallergene hoch positiv reagierten und daher als

Atopiker anzusehen sind, vertrugen die klinische Hyposensibilisierung tendenziell besser als Patienten, deren Hauttests gegen die gleichen Allergene negativ ausgefallen waren. Golden (25) fand keine Unterschiede zwischen Atopikern und Nichtatopikern bezüglich der Verträglichkeit der Behandlung. Dieser Unterschied zwischen Goldens und unseren Ergebnissen ist vermutlich durch die Art der Indikationsstellung bedingt. In unserer Untersuchung unterschieden sich Patienten mit positivem Hauttest auf drei inhalative Allergene von Patienten mit negativen Hauttests auf die gleichen Allergene deutlich im RAST, etwas im Hauttest und nicht im anamnestischen Schweregrad. Nach dem Indikationschema werden bei Schweregrad-I-Reaktionen von Patienten, die als Atopiker anzusehen sind, öfter die zur Indikationsstellung "erforderlichen" fünf Punkte erreicht als von Patienten ohne Hinweis auf Atopie. Da die Nebenwirkungsrate der Hyposensibilisierung hauptsächlich von Anamnese und Hauttest abhängt, aber kaum vom RAST, Atopiker aber wegen ihrer höheren RAST-Werte bei teilweise geringerem anamnestischen Schweregrad bzw. bei höherem Hauttestschwellenwert hyposensibilisiert werden, ist das tendenziell bessere Verhalten von Atopikern verständlich.

III. Stichprovokation

Große Lokalreaktionen sind mehreren Autoren zufolge meist allergischen Charakters (34, 59, 76, 79); sie sind aber selten Vorläufer systemischer Reaktionen (21, 31, 60, 69). Primär auftretende Lokalreaktionen müssen vermutlich anders beurteilt werden als Lokalreaktionen bei Patienten, die primär systemisch reagiert hatten und anschließend hyposensibilisiert wurden. Es muß angenommen werden, daß von einer Heilung der Patienten nicht ausgegangen werden kann. Da die allergische Reaktionslage im allgemeinen weiterbesteht, kann durch die Therapie vermutlich lediglich eine Besserung der Symptomatik erreicht werden.

Bei der ersten Stichprovokation beobachteten wir in 79 % der Fälle Lokalreaktionen, 13 % generalisierte Hautreaktionen, 6 % Schweregrad-II-Reaktionen und in 2 % eine Symptomatik vom Schweregrad III. Die Erfolgsquoten anderer Untersuchungen, gemessen am Anteil der Lokalreaktionen, gibt Tabelle 36 wieder.

Tabelle 36: Anteil der Lokalreaktionen bei der Stichprovokation in verschiedenen Untersuchungen

Literatur	Jahr	Erhaltungsdosis erreicht nach	Zahl der Stiche	Lokalreaktionen in %
119	1979	6 Wochen	19	58
40	1980	16 Wochen	19	79
26	1981	6 Wochen	20	80
28	1982	6 Wochen	40	80
58	1978	14 Wochen	35	80
44	1978	4 Wochen	18	94
52	1979	6 Wochen	300	95
112	1979	?	280	96
16	1980	6 Wochen	37	97
27	1981	14 Wochen	31	97*)
27	1981	14 Wochen		98**)
15	1979	6 Wochen	45	100
1	1978	6 Wochen	21	100
25	1980	6,11,14 Wochen	56	100
67	1979	6 Wochen	6	100
*) Erhaltungstherapie in 6-wöchigen Abständen **) Erhaltungstherapie in 4-wöchigen Abständen				

Für einen Vergleich der verschiedenen Arbeiten müssen therapeutische Vorgehensweise sowie Größe und Struktur der jeweiligen Patientenkollektive berücksichtigt werden. Chipps (15, 16) behandelte nur Kinder und ließ Patienten mit vermutlich

höherem Risiko für systemische Nebenwirkungen nicht an der Stichprovokation teilnehmen. Der Großteil der vorliegenden Untersuchungen wurde an kleinen Patientenkollektiven vorgenommen, so daß der statistische Aussagewert eingeschränkt ist. Die Autoren, die Erfolgsquoten von über 90 % angeben, gehören mit Ausnahme von U. Müller alle zur Gruppe um Lichtenstein in Baltimore. Die Forscher aus Baltimore schlossen Patienten, die unter kardialen Vorerkrankungen litten oder die keinen genügenden Anstieg der "blockierenden spezifischen IgG-Antikörper" aufwiesen, zum Teil von der Teilnahme an der Stichprovokation aus (14, 23). Möglicherweise ist der sehr hohe Anteil von Lokalreaktionen bei den Stichprovokationen in Baltimore auf diese Auswahl zurückzuführen. Weitere mögliche Ursachen der höheren Erfolgsraten dieser Forschergruppe wären z.B. ein jüngeres Patientenkollektiv, anamnestisch im Durchschnitt geringere Schweregrade oder aber eine bessere Wirksamkeit der von diesen Forschern praktizierten langsameren Dosissteigerung. Da andere Forscher mit langsamer Dosissteigerung ähnliche Erfolgsquoten erzielten wie wir und Golden keine Abhängigkeit von der Schnelligkeit des therapeutischen Vorgehens feststellte (35), gehen wir aber davon aus, daß die langsamere Dosissteigerung der Gruppe aus Baltimore nicht die Ursache der größeren Erfolge ist.

Golden (24, 26, 28, 30), Kemeny (47) und Markley (58) er-

zielten bei Hyposensibilisierung mit höheren Erhaltungsdosen größere Erfolge bei der Stichprovokation als mit niedrigeren Giftdosen. Chipps (16) beobachtete einen größeren Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern, wenn er höhere Erhaltungsdosen applizierte.

Bei zwei unserer Patienten, die bei der ersten Stichprovokation anaphylaktisch reagiert hatten, traten nach Steigerung der Erhaltungsdosis auf 150 µg Gift bei einer zweiten Stichprovokation Reaktionen geringeren Schweregrades auf.

Bei einem weiteren Patienten war die erste Stichprovokation erfolgreich verlaufen. Im weiteren Verlauf der Behandlung traten bei dem Patienten anaphylaktische Reaktionen auf, so daß eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 150 µg durchgeführt wurde. Trotz der intensiven Behandlung reagierte der Patient bei einer zweiten Stichprovokation systemisch (Schweregrad II). Nach der Beobachtung Bousquets (siehe Seite 65) erscheint es notwendig, bei therapeutischen Fehlschlägen, besonders aber bei Patienten, bei denen die Verträglichkeit der Behandlung plötzlich abnimmt, nach einem Fokus bzw. einer Schilddrüsenfunktionsstörung (72 A) zu suchen.

1. Anamnese und Verlauf der Stichprovokation

95 % der Patienten hatten bei der ersten Stichprovokation eine im Vergleich zur Anamnese im Schweregrad gebesserte Re-

aktion, bei 80 % traten nur noch lokale Erscheinungen auf. Wenn die Hymenopterengiftallergie auch eine Erkrankung mit hoher "Selbstheilungsrate" ist - Schätzungen liegen bei 40 % (72, 90, 97) - ist der Erfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung dennoch deutlich. Besonders das Absinken des Anteils der lebensgefährlichen Reaktionen der Schweregrade III und IV von anamnestisch 37 auf 2 % bei der ersten Stichprovokation verdeutlicht die therapeutische Wirksamkeit der Immuntherapie. Nach Tabelle 31 und 32 ist der Erfolg der Therapie vom Schweregrad der anamnestischen Reaktion abhängig.

2. Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung und Ergebnis bei der Stichprovokation

Je stärker die Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung waren, desto größer war das Risiko einer systemischen Reaktion bei der Stichprovokation; diese Beobachtung beschrieb auch Markley (58). Nur bei einem unserer Patienten trat bei der Stichprovokation eine Reaktion auf, die den Schweregrad der bei der Hyposensibilisierung aufgetretenen Nebenwirkungen um mehr als einen Schweregrad überstieg. Aus dem Verlauf der klinischen Hyposensibilisierung kann also mit Einschränkungen auf die Reaktion bei einer Stichprovokation geschlossen werden. Eventuell sollte bei den Patienten, die während der stationären Hyposensibilisierung systemische Er-

scheinungen aufwiesen, neben einer Fokussuche eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 150 bis 200 μg erwogen werden. Eventuell könnte dafür durch Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Injektionen der Erhaltungsdosis auf sechs Wochen Gift eingespart werden, ohne daß dadurch der therapeutische Erfolg gefährdet würde (27).

3. RAST und Stichprovokation

Die Durchschnitts-RAST-Werte der systemisch reagierenden Patienten lagen tendenziell höher als die RAST-Werte der Patienten mit Lokalreaktion. Einen gewissen Vorhersagewert scheinen die RAST-Ergebnisse also zu besitzen. Da aber die klinischen Verlaufsdaten aus Vorgeschichte und stationärer Behandlung trotz der langen Zeitintervalle statistisch deutlicheren Einfluß auf die Ergebnisse der Stichprovokation hatten als die unmittelbar bei der Stichprovokation bestimmten spezifischen IgE-Antikörper-Klassen, ist wiederum die höhere Wertigkeit der Anamnese im Vergleich zum RAST bestätigt.

4. Stichprovokation bei ursprünglich RAST-negativen Patienten

Patienten, bei denen bei der ersten Untersuchung keine spezifischen IgE-Antikörper nachgewiesen werden konnten, unterschieden sich in ihrem klinischen Verhalten bei der Stich-

provokation nicht von ursprünglich RAST-positiven Patienten. Dieses Ergebnis und die schon erwähnten 31 % systemische Nebenwirkungen bei 16 Stichen bei unbehandelten, RAST-negativen Patienten (21) müssen davor warnen, den Sensibilisierungsgrad von Patienten ohne nachweisbare spezifische IgE-Antikörper zu unterschätzen.

5. Stichprovokation und Atopie

Patienten, die in der Summe der Hautteste auf inhalative Allergene mindestens +++ erzielten, reagierten bei der Stichprovokation tendenziell besser als die Patienten, deren Hautteste gegen die gleichen Allergene negativ verliefen. Zwei Erklärungsmöglichkeiten bieten sich unserer Meinung nach an:

Besteht der Wirkungsmechanismus der Hyposensibilisierung, wie von Braun-Falco (9) in Erwägung gezogen, in einer Gewöhnung an die Freisetzung von Mediatoren, dann ist leicht verständlich, daß bei Atopikern der therapeutische Erfolg eher eintritt.

Atopiker werden nach dem Indikationsschema bei geringerem anamnestischen Schweregrad hyposensibilisiert als Nichtatopiker. Wegen des Einflusses des anamnestischen Schweregrades auf den Ausgang der Stichprovokation hat dies die größeren Erfolge bei Atopikern zur Folge.

6. Stichprovokation und Hymenopterenart

Patienten, die mit Wespengift hyposensibilisiert worden waren, reagierten bei der Stichprovokation tendenziell seltener anaphylaktisch als Personen, die mit Bienengift behandelt worden waren. Da der Anteil der Patienten, bei denen anamnestisch nur Hautreaktionen aufgetreten waren, unter den stichprovozierten Wespengiftallergikern deutlich höher als unter den stichprovozierten Bienengiftallergikern war, wird auch durch diesen Befund die Bedeutung der Vorgeschichte für den Verlauf der Therapiekontrolle bestätigt.

7. Stichprovokation und Alter der Patienten

Patienten, die bei der Stichprovokation lokal reagierten, waren nicht deutlich jünger als Patienten, die systemische Reaktionen beklagten. Patienten mit höherem anamnestischen Schweregrad waren älter als Patienten mit niedrigerem Schweregrad in der Vorgeschichte; andererseits war der Anteil der Lokalreaktionen während der Stichprovokation bei anamnestisch stark reagierenden Patienten geringer. Die Kombination dieser Ergebnisse läßt vermuten, daß der therapeutische Erfolg bei älteren Patienten eher höher ist als bei jüngeren.

Patienten, die während der Stichprovokation mit einer generalisierten Hautreaktion reagierten, waren signifikant jün-

ger als Personen mit Reaktionen der Schweregrade II und III. Eine mögliche Interpretation ist, daß bei unvollkommenem Therapieerfolg im Alter aufgrund der geringeren kardiovaskulären und pulmonalen Anpassungsmöglichkeiten eher Schweregrad-II-Reaktionen auftreten als bei jüngeren Patienten.

IV. Akzidentelle Stiche

Akzidentelle Stiche nach der Erstuntersuchung ereigneten sich relativ selten. Bei Differenzierung in behandelte und unbehandelte Patienten, in Bienen- und Wespengiftallergiker, in Patienten mit und ohne Soforttherapie (z.B. Clemastin, Cortison etc.) sind die Patientenzahlen so gering, daß die statistische Auswertung nicht sinnvoll erscheint. Somit ist nur ein grober Überblick angezeigt:

- a) Fünf Stiche durch die die Allergie hervorrufende Hymenopterengattung lösten bei unbehandelten Patienten nur lokale Erscheinungen aus und erwecken den Eindruck, daß diese Patienten zu Recht nicht hyposensibilisiert worden waren.
- b) 31 Stiche durch das die Allergie hervorrufende Insekt führten bei behandelten Patienten zu 23 Lokalreaktionen (= 74 %), drei generalisierten Hautreaktionen (= 10 %), vier Reaktionen vom Schweregrad II (= 13 %) und einer Reaktion des Schweregrades III (= 3 %). Diese Verläufe bestätigen die Ergebnisse der Stichprovokation (lokal: 78 %, I: 14 %, II: 6 %, III: 2 %).

c) Ein Wespenstich bei einer mit Bienengift hyposensibilisierten Patientin löste eine generalisierte Hautreaktion aus. Möglicherweise war die Patientin, die Tochter von Imkern war, bei einem ihrer anamnestisch häufig erlittenen Stiche von einer Wespe gestochen und gegen Wespengift sensibilisiert worden. Dafür sprechen der hohe RAST und mit Einschränkungen der Hauttest gegen Wespengift bei der ersten Untersuchung. Denkbar wäre aber auch, daß die Patientin nie zuvor von Wespen gestochen worden war und daß Kreuzallergene (39, 81) zu einer Sensibilisierung gegen Wespengift geführt hatten.

V. Indikationsschema

19 % der Patienten gaben bei der Anamneseerhebung an, das die allergische Reaktion auslösende Insekt nicht sicher erkannt zu haben. Da sich sicher auch ein Teil der Patienten irrte, die glaubten, das Insekt sicher identifiziert zu haben, ist eine Hyposensibilisierung allein aufgrund der anamnestischen Angaben nicht sinnvoll. Ein "diagnostischer" Stich verbietet sich unseres Erachtens wegen der Gefährdung der Patienten und wegen der Möglichkeit der Sensibilisierung oder der Boosterung einer Hymenopterengiftallergie. Als ergänzende diagnostische Verfahren bieten sich zunächst der Hauttest und die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper ge-

gen Hymenopterengifte an. Weil Hauttestergebnisse und RAST-Bestimmungen falsch positiv bzw. falsch negativ ausfallen können, bietet die Kombination von Untersuchungsdaten größere diagnostische Sicherheit. Das Indikationsschema von Urbanek bietet die Vorteile einer Zusammenfassung von Daten aus Anamnese, Hauttest und RAST und der einfachen Handhabung.

Nachteile des Indikationsschemas sind

- die gleiche Bewertung der Untersuchungsergebnisse von Hauttest und RAST bei Bienen- und Wespengiftallergikern, bei Atopikern und Nichtatopikern,
- vor allem aber die gleichwertige Bewertung von Anamnese, Hauttest und RAST.

Eine unflexible Handhabung des Indikationsschemas führt möglicherweise zu falschen Indikationsstellungen und sicher zu Fällen, bei denen trotz gegebener Indikation eine Immuntherapie nicht durchgeführt wird. Zwei Beispiele sollen das belegen:

- a) Nur 17 % der BW-Allergiker gaben an, daß sie bei Stichen von beiden Hymenopterengattungen allergisch reagiert hätten. Ein Teil dieser Patienten hatte nur eine systemische Reaktion erlitten, kann also nur gegen Bienen oder Wespen allergisch reagiert haben. Wegen der diagnostischen Unsicherheit erhalten Patienten, die nicht wissen, von welchem Insekt sie gestochen wurden, im Indikationsschema Punkte aus der Anam-

nese für Bienen- und Wespengift. Das war bei 31 % der BW-Allergiker der Fall. BW-Allergiker sind besonders häufig Atopiker. Da Atopiker positive RAST-Werte ohne klinisches Korrelat haben können (39, 108) und der Hauttest im höheren Konzentrationsbereich nur ungenügend zwischen toxischer und allergischer Reaktion unterscheidet, erreichen Atopiker, die das stechende Insekt nicht erkannten, die zur Indikationsstellung "erforderlichen" fünf Punkte häufig für beide Insektengifte, obwohl die Indikation möglicherweise für ein Gift nicht besteht. Es kann in diesem Fall allerdings vorerst nicht entschieden werden, ob nicht doch die Hyposensibilisierung mit beiden Giften angezeigt ist. Eventuell könnten der Basophilen-Histamin-Freisetzungs-Test und eine genauere Bestimmung der Toxizitätsgrenzen der Hymenopterengifte im Hauttest zur Klärung dieser Fälle beitragen.

b) 60 % der Patienten aus der Gruppe mit nicht sicher identifiziertem Insekt nach dem Indikationsschema hatten negative RAST-Werte gegen Toxine beider Hymenopterengattungen. Wenn man von Lokalreaktionen absieht, erlitten die Patienten der Gruppe ohne diagnostizierte Insektengiftallergie gleich schwere Reaktionen wie die Patienten der anderen Gruppen. Bei gleichrangiger Bewertung von Anamnese, Hauttest und RAST werden diese Patienten nicht hyposensibilisiert, obwohl bei einem Teil die Indikation sicher gestellt werden sollte. Im Fall einer positiven Anamnese und negativer RAST-Werte soll-

te die Diagnostik durch den Basophilen-Histamin-Release-Test ergänzt werden.

VI. Zusammenfassung

Es wurden 525 Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche untersucht. Mit Hilfe von Anamnese, Hauttest und RAST konnte in 81 % eine diagnostische Zuordnung getroffen werden.

Die Bienengiftallergie führte bei gleicher atopischer Veranlagung zu höheren RAST-Werten als die Wespengiftallergie und ging mit höheren Gesamt-IgE-Serumspiegeln einher. Gegen Bienengift allergische Patienten zeigten häufiger eine positive Hautreaktion bei der Testung mit Wespengift als umgekehrt.

Der Anteil der als Atopiker anzusehenden Personen im untersuchten Kollektiv betrug 53 %. Atopiker wiesen bei durchschnittlich gleichem Schweregrad niedrigere Hauttestschwellen und höhere RAST-Werte auf als Nichtatopiker. Der RAST gegen das nicht sensibilisierende Gift war bei den Atopikern häufiger positiv als bei den Nichtatopikern.

Trotz eindeutiger anaphylaktischer Reaktionen auf Hymenopterenstiche war bei einem Teil der Patienten der RAST sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift negativ. Dies war häufiger bei Nichtatopikern und auf Wespenstiche überem-

ppfindlich reagierenden Personen der Fall. Die im RAST negativen Patienten unterschieden sich weder im Schweregrad der anamnestisch angegebenen Reaktionen noch im Verhalten während der klinischen Hyposensibilisierung oder bei der Stichprovokation von den übrigen. Nach Beginn der Hyposensibilisierungsbehandlung waren bei elf von 14 zuvor RAST-negativen Personen spezifische IgE-Antikörper nachweisbar.

Bei 290 Schnellhyposensibilisierungen mit Hymenopterengift kam es in 38 % zu systemischen Nebenwirkungen. Dabei kam es in etwa der Hälfte der Fälle lediglich zu Hautreaktionen, im übrigen zu im allgemeinen milden respiratorisch-kardiovaskulären Symptomen. Nur bei einer Patientin trat das Vollbild eines anaphylaktischen Schocks auf.

Systemische Nebenwirkungen waren bei Patienten mit hohem anamnestischen Schweregrad häufiger. Die Mehrzahl der Reaktionen zeigte sich bei höheren Behandlungsdosen. Bei 177 Stichprovokationstestungen, die zur Therapiekontrolle mit dem krankheitsursächlichen Insekt vorgenommen wurden, traten in 22 % systemische anaphylaktische Reaktionen auf. In 14 % kam es zu generalisierten Hautreaktionen, in 6 % zu milden respiratorischen oder kardiovaskulären Beschwerden und in

2 % zum Vollbild eines Schocks. Patienten, die anamnestisch das Vollbild eines Schocks angegeben hatten, und solche, die während der klinischen Hyposensibilisierung milde respiratorische oder kardiovaskuläre Symptome gezeigt hatten, waren besonders gefährdet, bei der Stichprovokation systemisch zu reagieren.

5 % der behandelten Personen reagierten bei der Therapiekontrolle mit einer Reaktion vom gleichen Schweregrad wie vor der Behandlung, bei 15 % traten systemische Reaktionen geringeren Schweregrades als in der Anamnese auf, und bei 80 % der zuvor systemisch reagierenden Personen war die Stichprovokation nur von einer Lokalreaktion begleitet. Die Therapie war bei Patienten mit stark positiven Hauttestreaktionen auf inhalative Allergene tendenziell erfolgreicher als bei Patienten ohne einen derartigen Hinweis auf eine atopische Veranlagung.

Die Hyposensibilisierungsbehandlung mit Hymenopterengiften ist als ein außerordentlich erfolgreiches Therapieverfahren anzusehen. Für die Diagnostik sind dabei die Ergebnisse von Anamnese, Hauttest und RAST in ihrer Gesamtheit heranzuziehen und unter Berücksichtigung der atopischen Veranlagung der Patienten einzuschätzen. Das Therapieergebnis wird durch die Ausgangsreaktionslage mitbestimmt. Das Verhalten bei der Hyposensibilisierung besitzt prognostischen Wert für das Therapieergebnis.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Amodio F, Markley L, Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1978) Maintenance immunotherapy for hymenoptera sensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 61:134 (Abstrakt)
- 2) Arbesman C, Reisman R (1978) Further clinical applications of the measurement of venom-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 61:135 (Abstrakt)
- 3) Barbee R, Yunginger J, Reed C, Hyatt R, Gleich G (1979) Physiologic response to phospholipase A inhalation challenge in honeybee-sensitive subjects; a model of local reactivity in systemic anaphylaxis, *J Allergy Clin Immunol* 63:181 (Abstrakt)
- 4) Barbee R, Yunginger J, Welsh P, Reed C, Gleich G (1980) Bronchial response to inhaled phospholipase A in sting-sensitive subjects before and after honeybee venom immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 65:202 (Abstrakt)
- 5) Barde S, Georgitis J, Mauriello P, Reisman R (1983) Fall in venom-specific IgE as a criterion for the discontinuation of venom immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 71 (2):141 (Abstrakt)
- 6) Barnard J (1973) Studies of 400 sting deaths in the United States, *J Allergy Clin Immunol* 52:259-264
- 6 A) Bauer P (1982) Neue Möglichkeiten der Allergiediagnostik. Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper durch einen Enzymimmunoassay, *Pädiatrische Praxis* 26: 681-685
- 6 B) Benson R, Semenov H (1930) Allergy in its relation to beesting, *J Allergy* 1:105-116
- 7) Bousquet J, Coulomb Y, Robinet-Levy M, Michel F (1982) Clinical and immunological surveys in beekeepers, *Clin Allergy* 12:332-340
- 8) Bousquet J, Menardo J, Aznar R, Robinet-Levy M, Michel F (1984) Clinical and immunological survey in beekeepers in relation to their sensitization, *J Allergy Clin Immunol* 73:331-339
- 9) Braun-Falco O (1979) Neuere Entwicklungen in der Dermatologie. Braun-Falco O, Wolff H (eds) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venereologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 279-345

- 10) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H (1984) Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 11) Brown H, Bernton H (1972) Allergy to the Hymenoptera. V. Clinical Study of 400 patients, Arch Intern Med 125: 665-669
- 12) Busse W, Reed C, Lichtenstein L, Reisman R (1974) Protection following honeybee venom immunotherapy in a case of bee sting anaphylaxis, J Allergy Clin Immunol 53:104 (Abstrakt)
- 13) Campbell R (1971) Statistische Methoden für Biologie und Medizin, Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- 14) Charavejasarn C, Wypych J, Reisman R, Arbesman C (1974) Stinging insect hypersensitivity II. Studies of bee venom antigenicity, J Allergy Clin Immunol 53:104 (Abstrakt)
- 15) Chipps B, Valentine M, Sobotka A, Schuberth K, Lichtenstein L (1979) Hymenoptera hypersensitivity in children, J Allergy Clin Immunol 63:179-180 (Abstrakt)
- 16) Chipps B, Valentine M, Sobotka A, Schuberth K, Lichtenstein L (1980) Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children, Pediatrics 97:177-184
- 17) Clayton W, Reisman R, Georgitis J, Arbesman C (1982) Effect of prolonged venom immunotherapy on serum venom-specific IgE and IgG, J Allergy Clin Immunol 69:125 (Abstrakt)
- 18) Clayton W, Georgitis J, Reisman R (1983) Insect sting anaphylaxis in patients without detectable serum venom-specific IgE, J Allergy Clin Immunol 71:141 (Abstrakt)
- 19) Elliott W, Shepherd G, Arbesman C (1974) Stinging insect hypersensitivity. I. Preparation of single antigens from bee venom, J Allergy Clin Immunol 53:103 (Abstrakt)
- 20) Forck G, Kästner H, Kalveram K, Kalveram C (1981) Insect venom tolerance: IgG blocking antibodies and sting provocation. Ring, Burg New Trends in Allergy, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 269-271
- 21) Georgitis J, Reisman R, Krishna-Rao D, Arbesman C (1980) Further clinical and immunologic observations relating to current problems in stinging insect allergy, J Allergy Clin Immunol: 65:199 (Abstrakt)

- 22) Gleich G, Yunginger J (1981) Variations of the radioallergosorbent test for measurement of IgE antibody levels, allergens and blocking antibody activity. Ring, Burg New Trends in Allergy, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 98-107
- 23) Glowania H, Schulz K (1981) Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- und Wespengift, Allergologie Nr. 2; 60-66
- 24) Golden D, Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1980) Maintenance venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 65:200 (Abstrakt)
- 25) Golden D, Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1980) Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy, Ann Intern Med 92:620-624
- 26) Golden D, Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1981) Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 67:370-374
- 27) Golden D, Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1981) Prolonged maintenance interval in Hymenoptera venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 67:482-484
- 28) Golden D, Meyers D, Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1982) Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 69:489-493
- 29) Golden D, Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1982) Prevalence of Hymenoptera venom allergy, J Allergy Clin Immunol 69:124 (Abstrakt)
- 30) Golden D, Sobotka A, Hamilton R, Valentine M, Lichtenstein L (1983) Human immune response to Hymenoptera venoms, J Allergy Clin Immunol 71:140 (Abstrakt)
- 31) Graft D, Schuberth K, Sobotka A, Kwiterovich K, Lichtenstein L, Valentine M (1982) Large local reactions following Hymenoptera stings in children, J Allergy Clin Immunol 69:124 (Abstrakt)
- 32) Graft D, Schuberth K, Sobotka A, Kwiterovich K, Lichtenstein L, Valentine M (1983) Immunologic effects of prolonged venom immunotherapy in children, J Allergy Clin Immunol 71:140 (Abstrakt)
- 33) Graft D, Schuberth K (1984) The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 73:61-68

- 34) Green A, Reisman R, Arbesman C (1979) Clinical and immunological studies of patients with large local reactions following insect stings, J Allergy Clin Immunol 63:135 (Abstrakt)
- 35) Hagy G, Settupane G (1971) Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population, J Allergy Clin Immunol 48:200
- 36) Harries M, Kemeny D, Youlten L, Mills M, Lessof M (1984) Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom, Clin Allergy 14:407-412
- 37) Heiner D, de Weck A, Skvarik F, Mueller U, Underdown B (1980) IgG4 antibody responses to five bee venom antigens, J Allergy Clin Immunol 65:201 (Abstrakt)
- 38) Hoffman D (1978) Biochemical and allergenic studies of vespid venoms, J Allergy Clin Immunol 61:135 (Abstrakt)
- 39) Hoffman D (1979) Comparison of the radioallergosorbent test to intradermal skin testing in the diagnosis of stinging insect venom allergy, Annals of Allergy 43:211
- 40) Hoffman D, Gillman S (1980) The human immune response to component allergens of honeybee venom: Treatment successes vs treatment failures, J Allergy Clin Immunol 65:199 (Abstrakt)
- 41) Hoigné R (1965) Allgemeinreaktion auf Insektenstiche, Schweiz. Med. Wschr. 95:1731-1738
- 42) Hunt K, Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1976) Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms, Ann Intern Med 85:56-59
- 43) Hunt K, Valentine M, Sobotka A, Yunginger J, Lichtenstein L (1976) Serum sickness associated with nonvenom protein in mixed Hymenoptera whole-body extract, J Allergy Clin Immunol 57:246 (Abstrakt)
- 44) Hunt K, Valentine M, Sobotka A, Benton A, Amodio F, Lichtenstein L (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity, N Eng J Med 299:157-161
- 45) Insect Allergy Committee of the American Academy of Allergy (1965) Insect sting allergy, Questionnaire study of 2606 cases, JAMA 193:115-120
- 46) Kalveram K, Urbanek R (1981) Sensibilisierung und Schutzantikörperbildung gegen Bienengift und Bienengiftkomponenten, Allergologie Nr. 2/1981:74-77

- 47) Kemeny D, Lessof M, Mills M (1982) IgE and IgG antibodies to bee venom antigens: changes during immunotherapy, *J. Allergy Clin Immunol* 69:126 (Abstrakt)
- 47 A) Kjellman N, Johansson S, Roth A (1976) Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST), *Clinical Allergy* 6:51-59
- 48) Kleinhaus D (1981) Sensibilisierung gegen Bienen-Ganzkörperallergene (Kasuistik), *Allergologie* Nr. 2/1981:78-79
- 49) Lessof M, Sobotka A, Lichtenstein L (1976) Protection against anaphylaxis in Hymenoptera-sensitive patients by passive immunization, *J Allergy Clin Immunol* 57:246 (Abstrakt)
- 50) Lichtenstein L, Sobotka A, Valentine M (1974) A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting, *N Engl J Med* 290:1223-1227
- 51) Lichtenstein L, Sobotka A, Valentine M, Adkinson N (1974) Treatment of honeybee anaphylactic sensitivity with honeybee venom: A case report, *J Allergy Clin Immunol* 53:104-105 (Abstrakt)
- 52) Lichtenstein L, Valentine M, Sobotka A (1979) Insect allergy: The state of the art, *J Allergy Clin Immunol* 64:5-12
- 53) Light W, Reisman R, Wypych J, Arbesman C (1975) Clinical and immunological studies in beekeepers, *Clin Allergy* 5:389-395
- 54) Light W, Reisman M, Shimizu M, Arbesman C (1977) Clinical application of measurements of serum levels of bee venom-specific IgE and IgG, *J. Allergy Clin Immunol* 59:247-253
- 55) Lockey R, Peppe B, Baird I, Turkeltaub P, AAAI Committee on Insects (1983) Hymenoptera venom study, *J Allergy Clin Immunol* 71:141 (Abstrakt)
- 56) Loveless M (1980) Use of scratch test in lieu of ocular instillation test to select dosage schedule for 1-day, once yearly venom immunization, *J Allergy Clin Immunol* 65:202 (Abstrakt)
- 57) Loewenstein H, Sobotka A, Lichtenstein L (1980) Identification of and immunochemical relationship between individual allergens of vespid venoms, *J Allergy Clin Immunol* 65:201 (Abstrakt)

- 58) Markley L, Amodio F, Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1978) Immunotherapy with commercial venom preparations, J Allergy Clin Immunol 61:134 (Abstrakt)
- 59) Maucher O, Grau M, Hartmann M, Schöpf E (1981) Klinische Erfahrungen bei der Testung und Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift, Allergologie Nr. 2/1981:67-73
- 60) Mauriello P et al. (1984) Natural history of large local reactions from stinging insects, J Allergy Clin Immunol 74:494-498
- 61) Mc Queen R, Hutcheson P, Perez J, Porter E, Slavin R (1980) Observations of a midwest venom referral center, J Allergy Clin Immunol 65:199 (Abstrakt)
- 62) Miyachi S, Lessof M, Kemeny D, Green L (1979) Comparison of the atopic background between allergic and non-allergic beekeepers, Int Arch Allergy appl Immunol 58: 160-166
- 63) Miyachi S, Lessof M, Kemeny D (1979) Evaluation of bee sting allergy by skin tests and serum antibody assays, Int Arch Allergy appl Immunol 60:148-153
- 64) Mueller H (1966) Diagnosis and treatment of insect sensitivity, J Asthma Res 3:331-333
- 65) Mueller H (1977) Maintenance of protection in patients treated for stinging insect hypersensitivity: A booster injection program, Pediatrics 59:773-777
- 66) Müller U, Johansson S, Streit C (1978) Hymenoptera sting hypersensitivity: IgE, IgG and haemagglutinating antibodies to bee venom constituents in relation to exposure and clinical reaction to bee stings, Clin Allergy 8:267
- 67) Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R (1979) Immunotherapy in bee sting hypersensitivity, bee venom versus whole body extract, Allergy 34:369
- 68) Müller U, Elliott W, Reisman R, Wypych J, Wicher K, Arbesman C (1980) Preparation and analysis of chemically modified bee venom (venomiod), J Allergy Clin Immunol 65:202 (Abstrakt)
- 69) Müller U (1981) Diagnose und Therapie der Insektenstichallergie heute, Allergologie Nr.2/1981:51-55
- 70) Mumcuoglu Y, Rufli T (1982) Dermatologische Entomologie, perimed, Erlangen, 84-95

- 71) Nataf P, Guinépain M, Herman D (1984) Rush venom immunotherapy: A 3-day programme for Hymenoptera sting allergy, Clin Allergy 14:269-275
- 72) Parker J, Santrach P, Yunginger J (1980) Diagnosis of Hymenoptera sting sensitivity with deliberate insect sting challenges, J Allergy Clin Immunol 65:198 (Abstrakt)
- 72 A) Przybilla B, Ring J (1985) Diagnostik und Therapie der Allergie vom Sofort-Typ gegenüber Bienen- und Wespengift, Allergologie 8, 1. Sonderheft 1985:31-36
- 73) Ramirez D, Evans R (1979) The diagnosis of Hymenoptera hypersensitivity, J Allergy Clin Immunol 63:136 (Abstrakt)
- 74) Ramirez D, Evans R (1980) Adverse reactions to venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 65:200 (Abstrakt)
- 75) Reisman R (1973) Stinging insect allergy-treatment failures, J Allergy Clin Immunol 52:257
- 76) Reisman R, Wypych J, Arbesman C (1975) Stinging insect allergy: Detection and clinical significance of venom IgE antibodies, J Allergy Clin Immunol 56:443-449
- 77) Reisman R, Arbesman C, Lazell M (1978) Venom immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 61:135 (Abstrakt)
- 78) Reisman R, Wypych J, Lazell M, Arbesman C (1979) Sensitization to nonvenom constituents present in a yellow jacket venom preparation, J Allergy Clin Immunol 63:137 (Abstrakt)
- 79) Reisman R (1979) Stinging insect allergy, J Allergy Clin Immunol 64:3-4 (Abstrakt)
- 80) Reisman R, Wicher K, Wypych J, Müller U, Lazell M (1980) Comparison of the allergenicity and antigenicity of yellow jacket and hornet venoms, J Allergy Clin Immunol 65:200 (Abstrakt)
- 81) Reisman R, Müller U, Wypych J (1982) Studies of coexisting honeybee and vespine venom sensitivity, J Allergy Clin Immunol 65:125 (Abstrakt)
- 82) Ring J, Meßmer (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reaction to colloid volume substitutes, Lancet I: 466
- 83) Ring J (1983) Angewandte Allergologie, MMW-Verlag, München

- 83 A) Ring J, Gottsmann M, Przybilla B, Eisenmenger W (1986) Tod nach 1000 Bienenstichen, Münchner Medizinische Wochenschrift 128:339-342
- 84) Ring J, Lonsdorf G, Schury W, Burg G (1982) Bienen- und Wespengiftallergie, MMW 124:587-590
- 84 A) Rocklin R, Alfano N, Sobotka A, Rosenwasser L, Findlay S (1982) Low incidence of systemic reactions during immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 69:125 (Abstrakt)
- 85) Rosario N (1976) Venomoid: Preparation and toxicity and antigenicity studies, J Allergy Clin Immunol 57:248 (Abstrakt)
- 86) Santrach P, Peterson L, Yunginger J (1979) Comparison of diagnostic tests for stinging insects sensitivity, J Allergy Clin Immunol 63:135 (Abstrakt)
- 87) Schuberth K, Golden D, Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1981) Evaluation and treatment of insect sting allergy, Ring, Burg New Trends in Allergy, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 260-267
- 88) Schuberth K, Sobotka A, Kwiterovich K, Graft D, Szklo M, Lichtenstein L, Valentine M (1982) A comparison of venom treatment and no treatment in insect allergic children, J Allergy Clin Immunol 69:124 (Abstrakt)
- 89) Schuberth K, Lichtenstein L, Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich K, Valentine M (1983) An epidemiologic study of insect allergy in children, II. The effect of accidental stings in allergic children, J Pediatrics 102:361
- 90) Schuberth K, Graft D, Sobotka A, Kwiterovich K, Szklo M, Lichtenstein L, Valentine M (1983) Do all children with insect allergy need venom therapie, J Allergy Clin Immunol 71:140 (Abstrakt)
- 91) Schwartz H (1965) Skin sensitivity in insect allergy, JAMA 194:703-705
- 92) Schwartz H, Kahn B (1970) Hymenoptera sensitivity II. The role of atopy in the development of clinical hypersensitivity, J Allergy 45:87-91
- 93) Seifert J, Enders G, Eberle B, Krumbach J, Brendel W (1981) Decrease of circulating antibodies in blood by enteral antigen application, in: Ring, New Trends in Allergy: 320-323
- 94) Settipane G, Boyd G (1970) Prevalence of bee sting allergy in 4992 boy scouts, Acta Allergologica 25:286

- 95) Settipane G, Newstead G, Boyd G (1972) Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population, *J Allergy Clin Immunol* 50:146-150
- 96) Settipane G, Klein D, Boyd G (1978) Relationship of atopy and anaphylactic sensitization: A bee sting allergy model, *Clin Allergy* 8:259-265
- 97) Settipane G, Chafee F (1979) Natural history of allergy to Hymenoptera, *Clin Allergy* 9:385-390
- 98) Settipane G, Chafee F, Klein D, Boyd G, Sturam J, Freye H (1979) Anaphylactic reactions in patients with a past history of asthma, *J Allergy Clin Immunol* 63:181 (Abstrakt)
- 99) Sobotka A, Valentine M, Benton A, Lichtenstein L (1974) Allergy to insect stings, I. Diagnosis of IgE-mediated Hymenoptera sensitivity by venom-induced histamine release, *J Allergy Clin Immunol* 53:170-184
- 100) Sobotka A, Franklin R, Valentine M, Adkinson F, Lichtenstein L (1974) Honeybee venom: Phospholipase A as the major allergen, *J Allergy Clin Immunol* 53:103 (Abstrakt)
- 101) Sobotka A, Lessof M, Lichtenstein L (1976) Absolute blocking antibody levels in passively and actively treated honeybee-sensitive patients, *J Allergy Clin Immunol* 57:247 (Abstrakt)
- 102) Sobotka A, Adkinson jr. N, Valentine M, Lichtenstein L (1978) Allergy to insect stings. IV. Diagnosis by radio-allergosorbent test (R.A.S.T), *J Immunol* 121/2: 2477-2484
- 103) Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein L (1978) The immune response to Hymenoptera venoms, *J Allergy Clin Immunol* 61:136 (Abstrakt)
- 104) Stember R, Levine B (1973) Prevalence of allergic diseases, penicillin hypersensitivity, and aeroallergen hypersensitivity in various populations, *J Allergy Clin Immunol* 51:100 (Abstrakt)
- 105) Urbanek R, Karitzky D, Forster J (1978) Die Hyposensibilisierungsbehandlung mit reinem Bienengift, *Dtsch. Med. Wschr.* 103:1656-1660
- 106) Urbanek R, Karitzky D, Künzer W (1978) Serum-IgE bei Hauterkrankungen im Kindesalter, *Dtsch. Med. Wschr.* 103:503-508

- 107) Urbanek R, Forster J, Karitzky D (1979) Specific IgG antibodies against bee venom, Phospholipase A, melittin, and apamin during hyposensitization, J Allergy Clin Immunol 63:181 (Abstrakt)
- 108) Urbanek R (1980) Insektenstich-Allergie: Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten, Monatsschrift für Kinderheilkunde 128:16
- 109) Urbanek R, Karitzky D (1981) Insektengiftallergie im Kindesalter, Allergologie Nr. 2/1981:56-59
- 110) Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1974) Blocking antibody to bee venom: Induction by venom and not whole body extracts, J Allergy Clin Immunol 53:105 (Abstrakt)
- 111) Valentine M, Hunt K, Sobotka A, Lichtenstein L (1976) Venom immunotherapy for Hymenoptera sensitivity: Results in whole-body extract (WBE) treatment failures and newly diagnosed patients, J Allergy Clin Immunol 57:247 (Abstrakt)
- 112) Valentine M, Sobotka A, Lichtenstein L (1979) Diagnosis and treatment of venom allergy: overview, J Allergy Clin Immunol 63:180 (Abstrakt)
- 113) Wahn U, Rebien W, Roth A (1982) Enzymimmunologische Bestimmung des Gesamt-IgE aus dem Serum nichtatopischer Kinder, Monatsschrift für Kinderheilkunde 130:280-283
- 113 A) Wahn U (1986) Das atopische Syndrom, Der Internist 27:381-387
- 114) Weiner L, Findlay S, Grant J, Dupree E (1976) Delayed hypersensitivity reaction to honeybee venom, J Allergy Clin Immunol 57:245 (Abstrakt)
- 115) Wypych J, Reisman R, Elliott W, Steger R, Arbesman C (1979) Immunologic and biochemical evaluation of the potency of whole insect body extracts, J Allergy Clin Immunol 63:137 (Abstrakt)
- 116) Wypych J, Reisman R, Lazell M, Arbesman C, Steger R, Elliott W (1980) Studies in allergic individuals of serum IgE and IgG antibodies to purified bee venom fractions, J Allergy Clin Immunol 65:201 (Abstrakt)
- 117) Yocum M, Johnstone D, Condemi J (1973) Leukocyte histamine release in Hymenoptera-allergic patients, J Allergy Clin Immunol 52:265-277

- 118) Yunginger J, Jones R, Leiferman K, Paull B, Welsh P, Gleich G (1978) Immunological and biochemical studies in beekeepers and their family members, J Allergy Clin Immunol 61:93-101
- 119) Yunginger J, Paull B, Jones R, Santrach P (1979) Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity, J Allergy Clin Immunol 63:340-347
- 120) Yunginger J (1979) The sting revisited, J Allergy Clin Immunol 64:1-2
- 121) Yunginger J, Santrach P (1979) Treatment failures following honeybee venom immunotherapy: Use of passive immunization, J Allergy Clin Immunol 63:179 (Abstrakt)
- 122) Zeleznick L, Hunt K, Sobotka A, Valentine M, Tippett L, Lichtenstein L (1977) Diagnosis of Hymenoptera hypersensitivity by skin testing with Hymenoptera venoms, J Allergy Clin Immunol 59:2-9

T a b e l l e n v e r z e i c h n i s

- =====
- Tabelle 1: Schweregrade zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen
- Tabelle 2: Beurteilung von Prick- und Intrakutantestungen
- Tabelle 3: Diagnoseschema (modifiziert nach Urbanek)
- Tabelle 4: Dosierungsschema für die Schnellhyposensibilisierungsbehandlung
- Tabelle 5: Vergleich der Angaben der Patienten mit den ärztlichen Diagnosen
- Tabelle 6: Anamnestisch aufgetretene Schweregrade bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hymenopterenstiche
- Tabelle 7: Beziehung von Schweregrad der Reaktion, Häufigkeit der Reaktion und Alter der Patienten
- Tabelle 8: Häufigkeit systemischer Reaktionen bei den einzelnen Patienten
- Tabelle 9: Häufigkeit atopischer Eigen- und Familienanamnesen
- Tabelle 10: Anteil der Patienten mit IgE-Serumkonzentrationen ≥ 100 kU/l
- Tabelle 11: Anteil von Patienten mit positivem Hauttest auf inhalative Allergene
- Tabelle 12: Anamnestischer Schweregrad und Hauttest gegen inhalative Allergene
- Tabelle 13: Schweregrade bei Patienten ohne und mit nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörpern
- Tabelle 14: Schwellenwerte im Hauttest mit dem die allergische Reaktion auslösenden Gift
- Tabelle 15: RAST-Klassen gegenüber dem krankheitsursächlichen Hymenopterengift
- Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten R für Beziehungen zwischen anamnestischen Schweregraden, Hauttestschwellen und RAST-Klassen
- Tabelle 17: Punkteverteilung nach dem Indikationsschema

- Tabelle 18: Klinischer Verlauf der Hyposensibilisierung
- Tabelle 19: Nebenwirkungen bei Patienten, die gegen Bienen- und Wespengift hyposensibilisiert wurden
- Tabelle 20: Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung und Hauttestreaktion auf inhalative Allergene
- Tabelle 21: Ergebnis der ersten RAST-Untersuchung nach Hyposensibilisierung bei zuvor RAST-negativen Patienten
- Tabelle 22: Beziehung zwischen anamnestischem Schweregrad und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung
- Tabelle 23: Hauttestergebnis der ersten Untersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung
- Tabelle 24: RAST-Ergebnis bei der Erstuntersuchung und Nebenwirkungen der klinischen Hyposensibilisierung
- Tabelle 25: Klinische Reaktionen bei 177 Stichprovokationen
- Tabelle 26: Alter und Verlauf der Stichprovokation
- Tabelle 27: Reaktionen bei der ersten Stichprovokation in Abhängigkeit vom Insektengift, mit dem hyposensibilisiert wurde
- Tabelle 28: Pricktest gegen inhalative Allergene und Verlauf der Stichprovokation
- Tabelle 29: Klinischer Verlauf bei mehrfach mit dem gleichen Insekt durchgeführter Stichprovokation
- Tabelle 30: Klinisches Verhalten bei Hyposensibilisierung und Stichprovokation
- Tabelle 31: Zusammenhang von anamnestisch erlebter Reaktion und Symptomen bei der Stichprovokation
- Tabelle 31 a: Mittlerer Schweregrad bei der Stichprovokation in Abhängigkeit von der Stärke der anamnestischen Reaktion
- Tabelle 32: Relative Häufigkeit der Reaktionen in Anamnese und bei Stichprovokation
- Tabelle 33: Stichprovokation: Vergleich der RAST-Werte bei Patienten mit lokaler und systemischer Reaktion

Tabelle 34: Anteil der Atopiker unter den Hymenopterengiftallergikern in verschiedenen Untersuchungen

Tabelle 35: Systemische Nebenwirkungsraten verschiedener Untersuchungen

Tabelle 36: Anteil der Lokalreaktionen bei der Stichprovokation in verschiedenen Untersuchungen

Verzeichnis der Abbildungen

=====

Abbildung A: Mittlere Gesamt-IgE-Serum-Konzentrationen

Abbildung B: Häufigkeit maximaler systemischer Reaktionen
während der Hyposensibilisierung

Abbildung C: Injizierte Giftdosis bei der ersten systemi-
schen Reaktion vom maximalen Schweregrad

Abbildung D: Injizierte Giftdosis und Häufigkeit maximaler
systemischer Nebenwirkungen

Abbildung E: Erfolgsquote der Hyposensibilisierungsbehand-
lung nach dem Verlauf der ersten Stichprovoka-
tion

D a n k s a g u n g

=====

Ich danke Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco für die Ermöglichung der Promotion, Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring für die Überlassung des Themas und insbesondere Dr. med. B. Przybilla für die stetige Bereitschaft zu neuen Vorschlägen und die intensive Betreuung.

Lebenslauf

=====

25.11.1953	geboren in Rehau
1960 - 1964	Besuch der Volksschule in Lindenberg
1964 - 1973	Besuch des mathematisch-naturwissen- schaftlichen Gymnasiums in Lindenberg
1973 - 1975	Wehrdienst in Kempten
1975 - 1977	Studium der Chemie, Physik, Geschichte an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1977 - 1984	Medizinstudium in Turin, München und Zürich
1984	Approbation
1984 - 1985	Assistenzarzt am Institut für Prävention und Rehabilitation in Bernried
1985 - 1986	Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Waldmünchen
seit 1986	Assistenzarzt an der Stiftsklinik Augustinum in München

